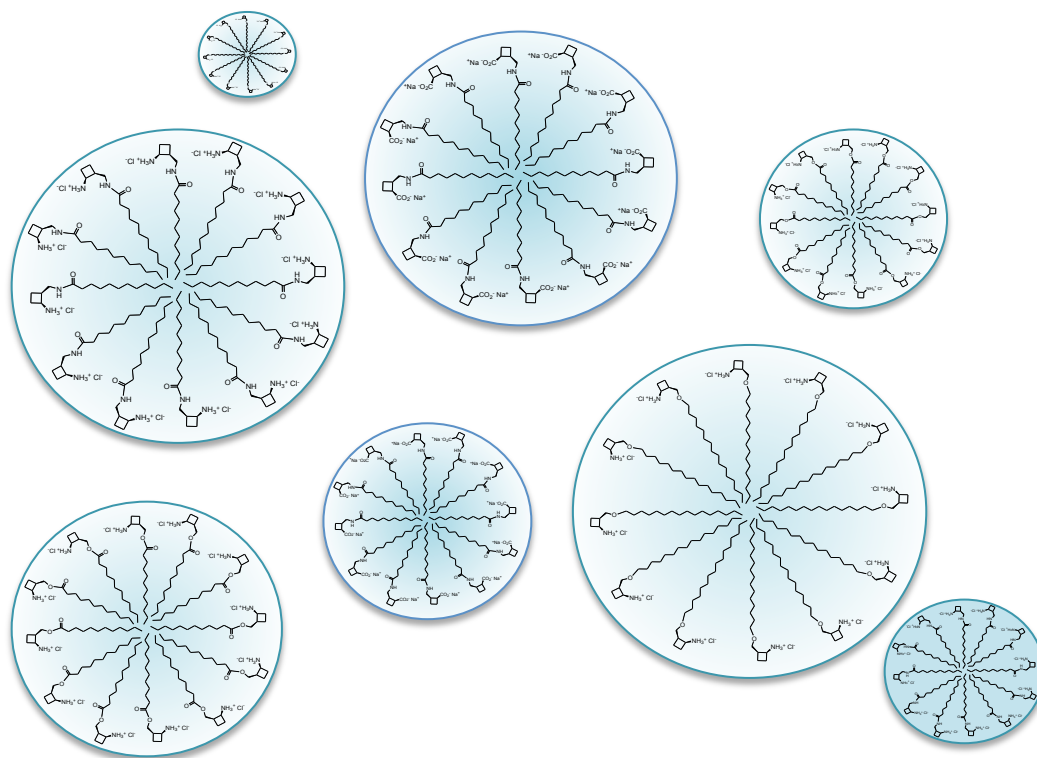




Universitat Autònoma  
de Barcelona

# DISSENY I SÍNTESI DE NOUS TENSIOACTIUS QUIRALS CICLOBUTÀNICS A PARTIR DE $\beta$ -AMINOÀCIDS I $\gamma$ -HIDROXIÀCIDS.



**Albert Serra Bruns**

Màster Universitari en Ciència i Tecnologia Químiques

Treball Fi de Màster

Dirigit per la Dra. Ona Illa

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències, Departament de Química

Bellaterra, Setembre 2012





**DEPARTAMENT DE QUÍMICA,**

**DISSENY I SÍNTESI DE NOUS TENSIOACTIUS QUIRALS CICLOBUTÀNICS A  
PARTIR DE  $\beta$ -AMINOÀCIDS I  $\gamma$ -HIDROXIÀCIDS.**

Memòria presentada per superar el mòdul  
d'Iniciació a la Recerca i Treball Fi de Màster  
corresponent al Màster Universitari Ciència i  
Tecnologia Químiques.

Dra. Ona Illa

Albert Serra Bruns,  
Bellaterra, 3 de Setembre de 2012





## DEPARTAMENT DE QUÍMICA

Dra. Ona Illa Soler, Professora Lectora del Departament de Química Orgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

### CERTIFICA:

Que aquesta memòria amb el títol “**DISSENY I SÍNTESI DE NOUS TENSIOACTIUS QUIRALS CICLOBUTÀNICS A PARTIR DE  $\beta$ -AMINOÀCIDS I  $\gamma$ -HIDROXIÀCIDS**”, presentada per Albert Serra Bruns ha estat realitzada sota la meva direcció en els laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Així mateix, considerant que constitueix Treball Fi de Màster corresponent al Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques, autoritzo la seva presentació.

Bellaterra, 3 de Setembre de 2012.

Dra. Ona Illa Soler



## **Agraïments**

Primerament voldria agrair a la Dra. Rosa M. Ortuño per haver-me donat l'oportunitat d'entrar a formar part del grup de recerca i per tots els coneixements que m'ha ensenyat durant la meva estança.

A la Dra. Ona Illa, per tota la seva inestimable ajuda en els moments complicats de la meva síntesi, al seu recolzament i per tots els coneixements que m'ha ensenyat durant aquests mesos.

Als meus companys de laboratori, Sergi, Marta, Mireia, Èric, Àlex, Jimena per compartir el vostre coneixement amb mi i per la vostra ajuda durant la meva estança en el grup de recerca.

A l'Alessandro i a l'Enric per la vostra ajuda, coneixements... però sobretot pels bons moments compartits que hem passat junts.

Al meus companys de màster, Alba, Albert, Dani, Katia, Jordi, José Juan, Laura, Maria, Marta, Maribel, Mari i Víctor per les bones estones que hem passat junts.

A tots als meus amics de Girona, els quals han cregut amb les meves possibilitats i m'han donat ànims per seguir endavant.

També voldria agrair als meus pares per haver confiat en mi en tot moment i dedicar-los aquestes paraules: "Agraeixo als meus pares per adonar-se que als nens se'ls ha d'ensenyar no tant el que han de pensar sinó com han de pensar."





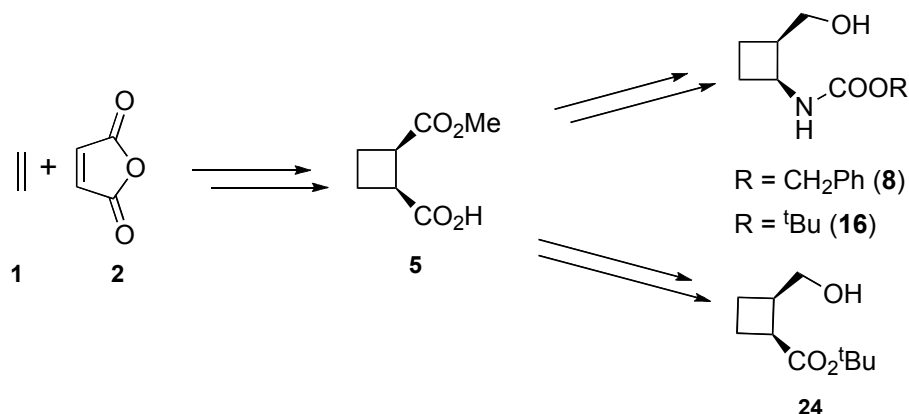
## Abreviatures

SAQ	Servei d'Anàlisi Química
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
EMAR	Espectrometria de Masses d'Alta Resolució
IR	Espectroscòpia d'Infraroig
CCP	Cromatografia de Capa Prima
P. f.	Punt de fusió
PLE	Pig Liver Esterase (Esterasa del fetge de porc)
Cbz	Carboxibenzil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Pd/C	Pal·ladi sobre carboni
t. a.	Temperatura ambient
anh.	Anhidre
atm.	Atmosferes
eq.	Equivalents
AcOEt	Acetat d'etil
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurà
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TFA	Àcid trifluoroacètic
N	Newton

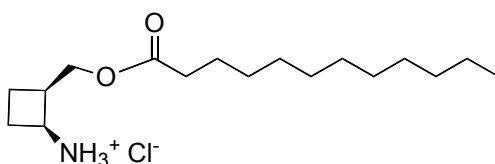


## Resum

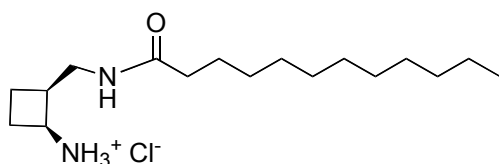
En el present treball de recerca s'ha dut a terme la síntesi estereoselectiva de tensioactius quirals ciclobutànics per tal que més endavant, es puguin estudiar les seves propietats. Aquests tensioactius s'han preparat a partir dels 1,3-aminoalcohols, **8** i **16**, i d'un 1,3-hidroxiàcid **24**. Tots aquests productes són enantiopurs i se sintetitzen, en última instància, a partir d'etilè i d'anhídrid maleic.



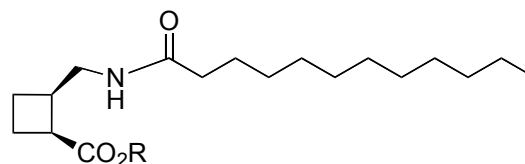
A partir d'aquests intermedis claus, i per reaccions successives, s'han sintetitzat dos tensioactius i el precursor d'un tercer, l'àcid **29**.



*Tensioactiu B*



*Tensioactiu C*



*R = H, Àcid 29*  
*R = Na, Tensioactiu D*



# Índex

<b>1. Introducció</b>	<b>1</b>
1. 1 Característiques generals dels tensioactius	1
1. 2 Classificació dels tensioactius	3
1. 3 Tensioactius derivats d'aminoàcids	4
1. 4 Tensioactius quirals	5
1. 5 Precedents del grup de recerca	6
<b>2. Objectius</b>	<b>7</b>
<b>3. Resultats i discussió</b>	<b>8</b>
3. 1. Disseny de la ruta sintètica	8
3. 2. Síntesi de l'àcid 2-metoxicarbonil-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-ciclobutan-1-carboxílic ( <b>5</b> )	9
3. 3. Síntesi de l'intermedi clau ( <b>8</b> )	10
3. 4. Síntesi del tensioactiu <b>A</b>	10
3. 5. Síntesi de l'intermedi clau ( <b>16</b> )	12
3. 6. Síntesi del tensioactiu <b>B</b>	13
3. 7. Síntesi del tensioactiu <b>C</b>	14
3. 8. Síntesi de l'intermedi clau ( <b>24</b> )	15
3. 9. Síntesi del precursor del tensioactiu <b>D</b> , l'àcid ( <b>29</b> )	16
<b>4. Conclusions</b>	<b>17</b>
<b>5. Part Experimental</b>	<b>18</b>
5. 1. Observacions generals	18
5. 1. 1. Espectroscòpia i espectrometria	18
5. 1. 2. Cromatografia	18
5. 1. 3. Reaccions fotoquímiques	19
5. 1. 4. Utilitats generals de laboratori	19
5. 2. Descripció dels processos experimentals i dels productes	19
5. 2. 1. Ruta del tensioactiu <b>A</b> fins al producte <b>9</b> a partir del producte <b>7</b>	20
5. 2. 2. Ruta del tensioactiu <b>B</b> a partir del 2-( <i>tert</i> -butiloxycarbonilamino)- (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>15</b> .	21
5. 2. 3. Ruta del tensioactiu <b>C</b> a partir del 2-hidroximetil-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-ciclobutan -1-carbamat de <i>tert</i> -butil, <b>16</b> .	24

5. 2. 4. Ruta del tensioactiu <b>D</b> a partir de l'àcid 2-( <i>tert</i> -butiloxicarbonil)- (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxílic, <b>23</b> .	27
<b>6. Annex</b>	<b>32</b>
6. 1. Rutes prèviament descrites en el grup de recerca	32
6. 2. Espectres de RMN dels productes caracteritzats	37

## 1.- Introducció

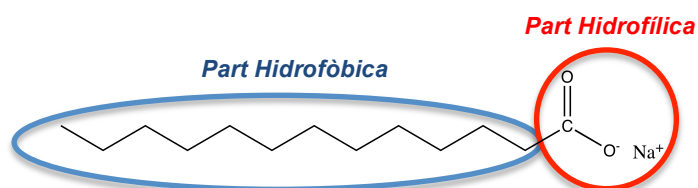




# 1. Introducció

## 1.1 Característiques generals dels tensioactius

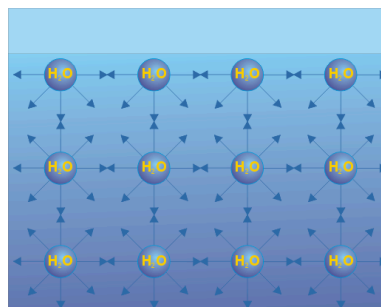
Els tensioactius són molècules hidrocarbonades lineals, substituïdes per un grup polar, de tal manera que presenten una part hidrofòbica i una d'hidrofílica (**Figura 1**).<sup>1</sup> Aquestes molècules tenen la capacitat de disminuir la tensió superficial d'una interfase (normalment aire-aigua o greix-aigua), quan es concentren en la superfície de la mateixa, tot modificant les seves propietats.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Parts d'un tensioactiu convencional

Els tensioactius tenen un gran interès degut a la seva gran aplicació tant a nivell domèstic com a nivell industrial, ja sigui per a la fabricació de sabons i detergents per a la neteja; per la seva utilitat en preparacions de cosmètics, fàrmacs i productes alimentaris; en processos industrials com la petroquímica; en tècniques analítiques com la cromatografia o l'analítica de sòls; per la seva aplicació en catàlisi; etc... Aquesta àmplia gamma d'aplicacions és deguda a la gran varietat de tensioactius i a les diverses propietats de superfície i interfase<sup>3</sup> que presenten. En l'actualitat s'estudien diferents classes de tensioactius per tal que es puguin aplicar en àrees d'alta tecnologia com ara la microelectrònica, la biotecnologia, entre d'altres.

En l'interior d'un líquid (**Figura 2**), una molècula interacciona amb les molècules veïnes més properes per tal de disminuir la seva energia lliure, però en la superfície les molècules no poden minimitzar la seva energia lliure degut a la falta de molècules veïnes. A causa d'aquest fet els líquids tendeixen sempre a presentar la menor superfície lliure possible, per tal de minimitzar el nombre de molècules en la mateixa. D'aquí que un líquid, en absència de gravetat, adopti la forma esfèrica, ja que és la que té menor relació àrea/volum.<sup>4</sup>

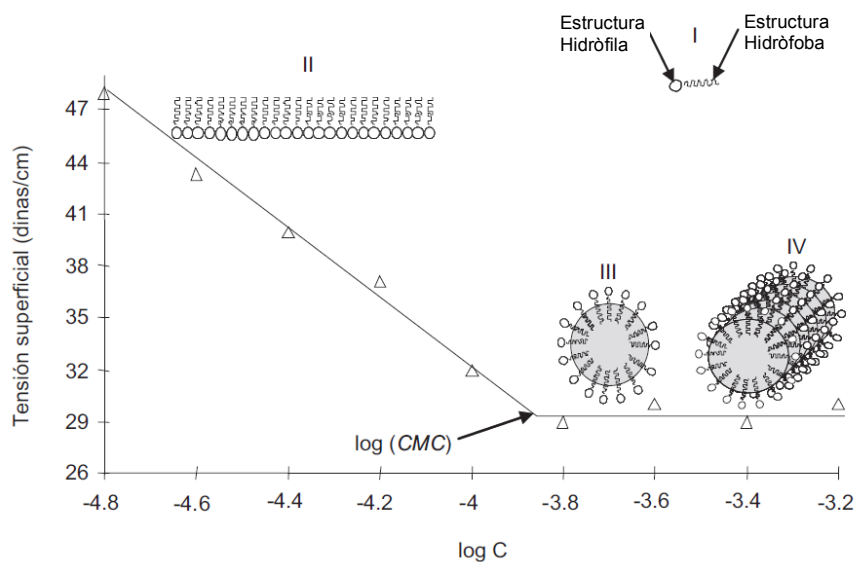


**Figura 2.** Forces intramoleculares que es produeixen en l'aigua líquida.

A l'incrementar la superfície, és necessari realitzar un treball per tal d'augmentar l'energia lliure degut a que les molècules es desplacen de l'interior del dissolvent cap a la superfície. Aquest treball ( $W$ ) és proporcional al augment de la superfície ( $\Delta\sigma$ ) i es calcula a través de la formula  $W = \gamma \cdot \Delta\sigma$ , on la constant de proporcionalitat ( $\gamma$ ) ve donada en  $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$  i és anomenada tensió superficial.<sup>5</sup> En resum, la tensió superficial és la força que s'oposa a l'increment de superfície d'un líquid.

Quan un tensioactiu es dissol en una solució aquosa, provoca una disminució de la tensió superficial, ja que se situa en la superfície del dissolvent, orientant el seu grup hidrofòbic cap a la superfície i exposa el seu grup hidrofílic per tal que aquest pugui interaccionar amb les molècules d'aigua de la superfície. Aquesta interacció provoca una disminució de l'energia lliure d'aquestes molècules, i en conseqüència, la tensió superficial entre la superfície i l'aigua es redueix.<sup>6</sup>

A mesura que s'augmenta la seva concentració, augmenta del nombre de molècules de tensioactiu en la superfície, provocant una disminució de la tensió superficial fins a arribar a un valor crític, anomenat concentració micel·lar crítica (CMC), a partir de la qual, la tensió superficial es manté constant i es comencen a formar agregats moleculars de tensioactiu o micel·les en solució,<sup>7</sup> en equilibri amb els monòmers. (**Figura 3**).




**Figura 3.** Representació esquemàtica de la organització de les molècules de tensioactiu al voltant de la concentració micel·lar crítica (CMC). I) Molècula de tensioactiu; II) Per sota de la CMC, monòmers; III) Per sobre de la CMC, el tensioactiu forma micel·les; IV) A concentracions molt més altes a la CMC es formen superestructures com organitzacions cilíndriques de micel·les.<sup>8</sup>

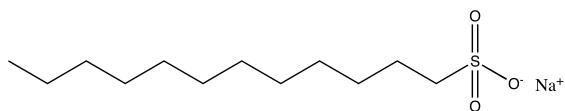
La determinació de la CMC, es pot realitzar utilitzant qualsevol propietat que presenti un canvi més o menys brusc enfront de la concentració de tensioactiu. Algunes de les propietats més

utilitzades són: la tensió superficial, la conductivitat i les propietats òptiques i espectroscòpiques com ara mesures de dispersió de la llum i índex de refracció o absorció.<sup>9</sup>


## 1.2 Classificació dels tensioactius:

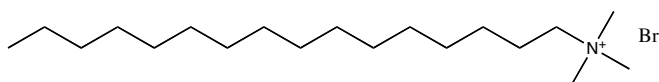
Existeixen diverses classificacions, però la classificació més comuna i més general es basa en la forma amb que el seu cap polar es dissocia en aigua.<sup>10</sup> Segons aquesta característica es classifiquen en:

-  Tensioactius **aniònics**: Es dissocien en un anió amfifílic i un contraió catiònic, que normalment sol ser un metall alcalí (sodi, potassi, etc.) o un grup amoni quaternari. Un exemple seria el dodecil sulfat sòdic (SDS).




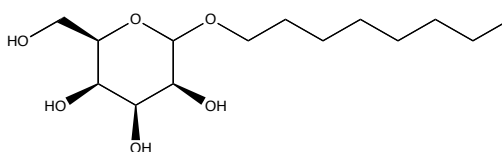
**Dodecil sulfat de sodi (SDS)**

-  Tensioactius **catiònics**: Es dissocien donant lloc a un catió amfifílic i un contraió aniònic, que sol ser un halogenur. La majoria de tensioactius catiònics són compostos nitrogenats com ara sals d'amoni i sals d'amoni quaternari. Entre els més comuns es troba el bromur de hexadecil-trimetilamoni.



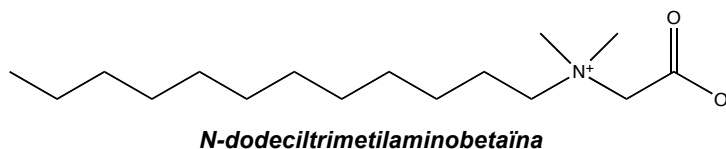
**Bromur d'hexadecil-trimetilamoni**

-  Tensioactius **no iònics**: Aquests tensioactius no s'ionitzen en solució aquosa ja que el seu grup hidrofílic (alcohol, fenol, èter, èster o amida) no es pot dissociar, i en conseqüència, no es veuen afectats pel pH de la solució. Són àmpliament utilitzats en preparacions farmacèutiques, així com en la indústria alimentària i cosmètica donada la seva baixa toxicitat. Per exemple, l'octil glucòsid.

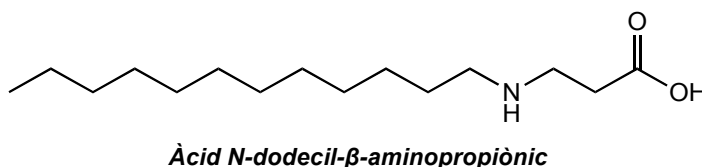


**Octil glucòsid**

- 📌 **Tensioactius zwitteriònics:** Aquests tensioactius incorporen en el seu cap hidrofílic les dues càrregues, és a dir, un càrrega positiva i una altra de negativa. Un exemple serien les betaïnes entre les quals trobem la *N*-dodeciltrimetilaminobetaïna. Aquests compostos s'utilitzen àmpliament en sectors on es vol aconseguir una elevada biocompatibilitat i una baixa toxicitat.



- 📌 **Tensioactius amfòters:** Aquests tensioactius donen lloc tant a dissociacions anióniques com catióniques en funció del pH de la solució i poden posseir les propietats solubilitzants dels aniónics i les desinfectants dels catiónics. Un exemple seria l'àcid *N*-dodecil- $\beta$ -aminopropiònic.



### 1.3 Tensioactius derivats d'aminoàcids

Malgrat la gran utilitat que tenen els tensioactius, la gran majoria d'ells tenen l'inconvenient de no ser biodegradables. Això provoca que s'acumulin en concentracions elevades en el medi natural, posant en perill la vida dels éssers vius. Per tant, actualment s'està portant a terme la recerca de nous tensioactius que siguin biodegradables i compatibles amb els éssers vius.<sup>11</sup> Uns dels tensioactius que compleixen aquests requisits són els tensioactius derivats d'aminoàcids, ja que :

- 📌 Són biodegradables i respectuosos amb el medi ambient.
- 📌 La indústria farmacèutica mostra un gran interès en per la seva biocompatibilitat amb éssers vius.
- 📌 Existeixen diferents mètodes químics i enzimàtics per a la seva síntesi.<sup>12</sup>
- 📌 Es poden usar dissolvents "verds" per a la seva síntesi. Un exemple seria la síntesi dels lipoaminoàcids (**Figura 4**), ja que s'obtenen en les condicions de Schotten-Baumann mitjançant acilació d'un o diversos residus de  $\alpha$ -aminoàcids amb un clorur d'àcid en presència d'una base. Aquestes reaccions es duen a terme en un medi aquós o hidroorgànic (aigua - alcohol, aigua - acetona) segons sigui la solubilitat inicial del derivat proteic de partida.<sup>12</sup>

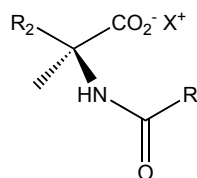


Figura 4. Lipoaminoàcid

Aquests tensioactius provenen de la combinació de pèptids o aminoàcids polars amb cadenes hidrocarbonades de longitud variable (de 8 a 16 àtoms de carboni) per donar lloc a productes amb una elevada capacitat tensioactiva.<sup>13</sup> L'àmplia diversitat d'estructures amb aminoàcids o pèptids i la varietat de residus grassos presents en la seva estructura expliquen la seva multiplicitat estructural i les seves diferents propietats fisicoquímiques i biològiques.<sup>14</sup>

Els principals tipus de tensioactius derivats d'aminoàcids són: (Figura 5)<sup>15</sup>

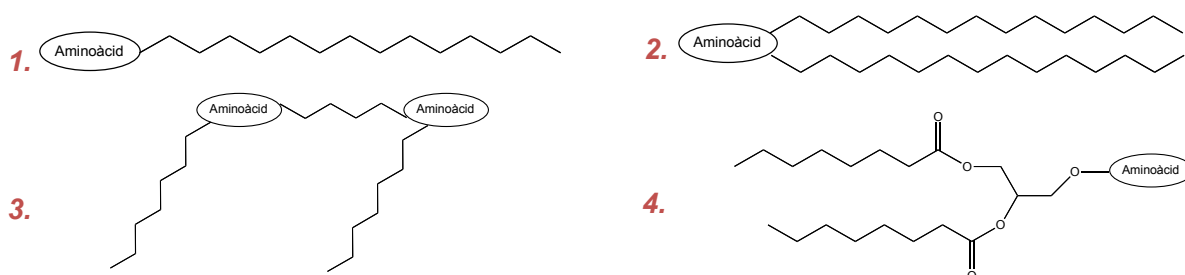


Figura 5. Estructures dels tensioactius derivats de aminoàcids: (1) Lineals, (2) De doble cadena, (3) Dimèrics o Gemini, (4) Glicerolípid.

## 1.4 Tensioactius quirals

La majoria de les molècules biològicament actives, com els aminoàcids naturals i sintètics, contenen un o més centres quirals. Aquests donen lloc a estereoisòmers que poden tenir diferent activitat biològica segons el seu entorn quiral. A vegades un dels enantiòmers presenta l'activitat desitjada, mentre que l'altre enantiòmer pot ser considerablement menys actiu o presentar efectes no desitjats.

En síntesi química, els tensioactius quirals són de gran utilitat, ja que s'empren en el desenvolupament de fàrmacs quirals enantiomèricament purs<sup>16</sup> o pel desenvolupament de sistemes d'alliberament de fàrmacs.

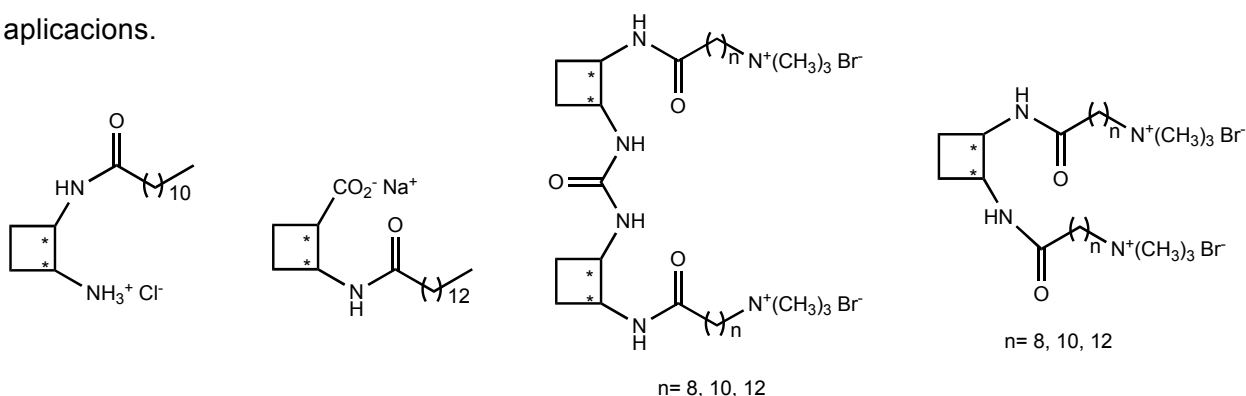
Els tensioactius quirals també poden tenir altres aplicacions, com ara en la realització de transformacions enantioselectives, en l'ús d'eines analítiques com la cromatografia electrocinètica micel·lar (MECK) on s'utilitzen tensioactius naturals o sintètics,<sup>17</sup> en la teràpia gènica, en models per a la investigació de la transferència de quiralitat, com a *building blocks* per nanoestructures supramoleculares, entre d'altres.

## 1.5 Precedents del grup de recerca.

En el nostre grup de recerca s'ha utilitzat el ciclobutà com a element de restricció conformational en nombrosos treballs, ja que l'anell ciclobutànic aporta rigidesa i dos centres estereogènics de configuració absoluta coneguda en la molècula.

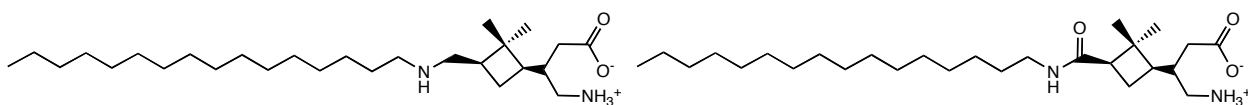
L'ús del compost proquiral 1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil ha permès l'obtenció de ciclobutan-1,2-aminoàcids,<sup>18</sup> 1,2-diamines protegides ortogonalment,<sup>19</sup> 1,3-aminoalcohols<sup>20</sup> i 1,3-diamines.<sup>20</sup> Aquestes molècules han permès sintetitzar  $\beta$ -pèptids,<sup>18c, 21b</sup> pèptids híbrids<sup>21a</sup> i urees.<sup>22</sup> Aquestes molècules han donat lloc a estudis estructurals i algunes d'elles han mostrat propietats interessants com a organogeladors,<sup>23</sup> conductors orgànics,<sup>24</sup> foldàmers,<sup>21</sup> inhibidors enzimàtics,<sup>25</sup> etc.

Actualment s'està duent a terme la síntesi de diferents tensioactius quirals (alguns dels quals es mostren a la **Figura 6**), a partir de 1,2 i 1,3-aminoàcids, de 1,2 diamines i de 1,3-aminoalcohols ciclobutànics amb la finalitat de realitzar estudis estructurals i buscar possibles aplicacions.



**Figura 6.** Tensioactius que s'estan investigant en el nostre grup de recerca.

El nostre grup també treballa amb derivats ciclobutànics funcionalitzats a les posicions 1 i 3. A partir de la (-)-verbenona i el (-)- $\alpha$ -pinè també s'han preparat  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , i  $\delta$ -aminoàcids ciclobutànics enantiomèricament purs<sup>26</sup> per tal de sintetitzar  $\alpha$ -deshidroaminoàcids,<sup>27</sup>  $\alpha$ -pèptids,<sup>28</sup> isoxazolidines,  $\beta$ -pèptids,<sup>29</sup>  $\gamma$ -lactames,<sup>30</sup>  $\gamma$ -peptids<sup>31</sup> i dendrimers.<sup>32</sup> Recentment, en el treball de Màster en Experimentació Química de Jimena Ospina,<sup>33</sup> s'han sintetitzat tensioactius amfòters a partir  $\gamma$ -aminoàcids, els quals es mostren a la **Figura 7** i s'ha determinat la seva CMC per diferents tècniques.



**Figura 7.** Tensioactius amfòters derivats de  $\gamma$ -aminoàcids.

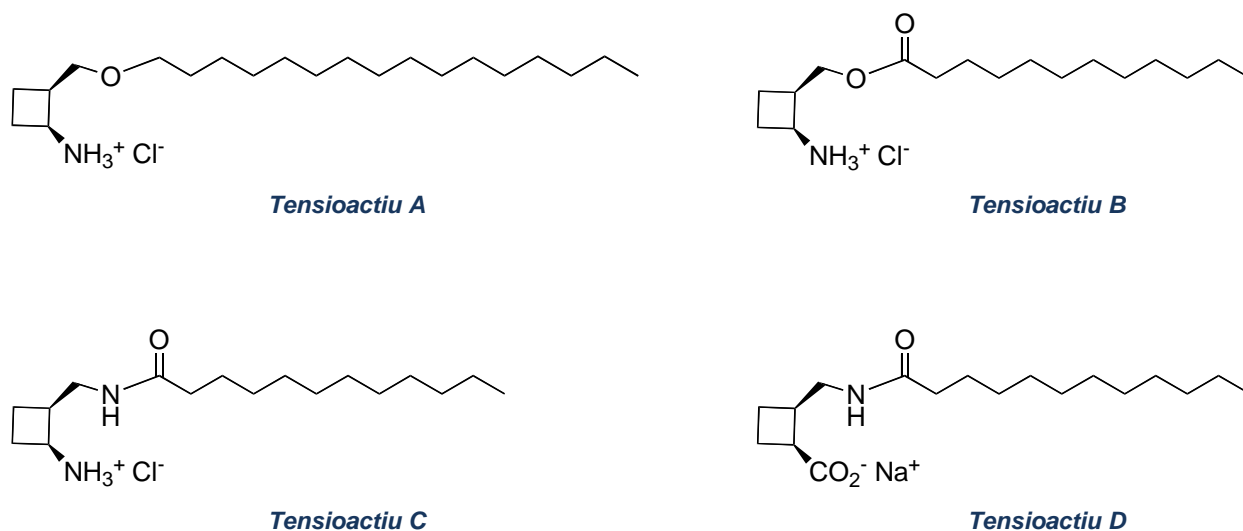
## 2.- Objectius





## 2. Objectius

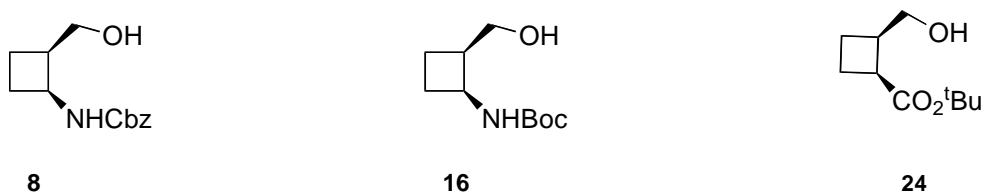
L'objectiu principal d'aquest Màster és el disseny de la ruta sintètica i posterior síntesi dels quatre tensioactius, que es mostren a la **Figura 8** amb la finalitat de que, posteriorment, es puguin realitzar estudis estructurals i buscar possibles aplicacions.



**Figura 8.** Tensioactius objectiu en aquest Màster.

Com es pot observar tres dels tensioactius són catiónics i, en un futur, ens permetran estudiar les diferències que genera el tipus d'unió (èter, èster o amida) de la cadena lineal al nucli ciclobutànic. El tensioactiu **D** és aniònic i permetrà estudiar les diferències respecte **C**.

Paral·lelament, s'intentarà optimitzar els rendiments de les reaccions que permeten l'obtenció d'aquests tensioactius, principalment en l'obtenció dels intermedis clau 1,3 - aminoalcohols i 1,3-hidroxiàcids (**Figura 9**).



**Figura 9.** Intermedis clau per a la síntesi dels 4 tensioactius.



### 3.- Resultats i discussió

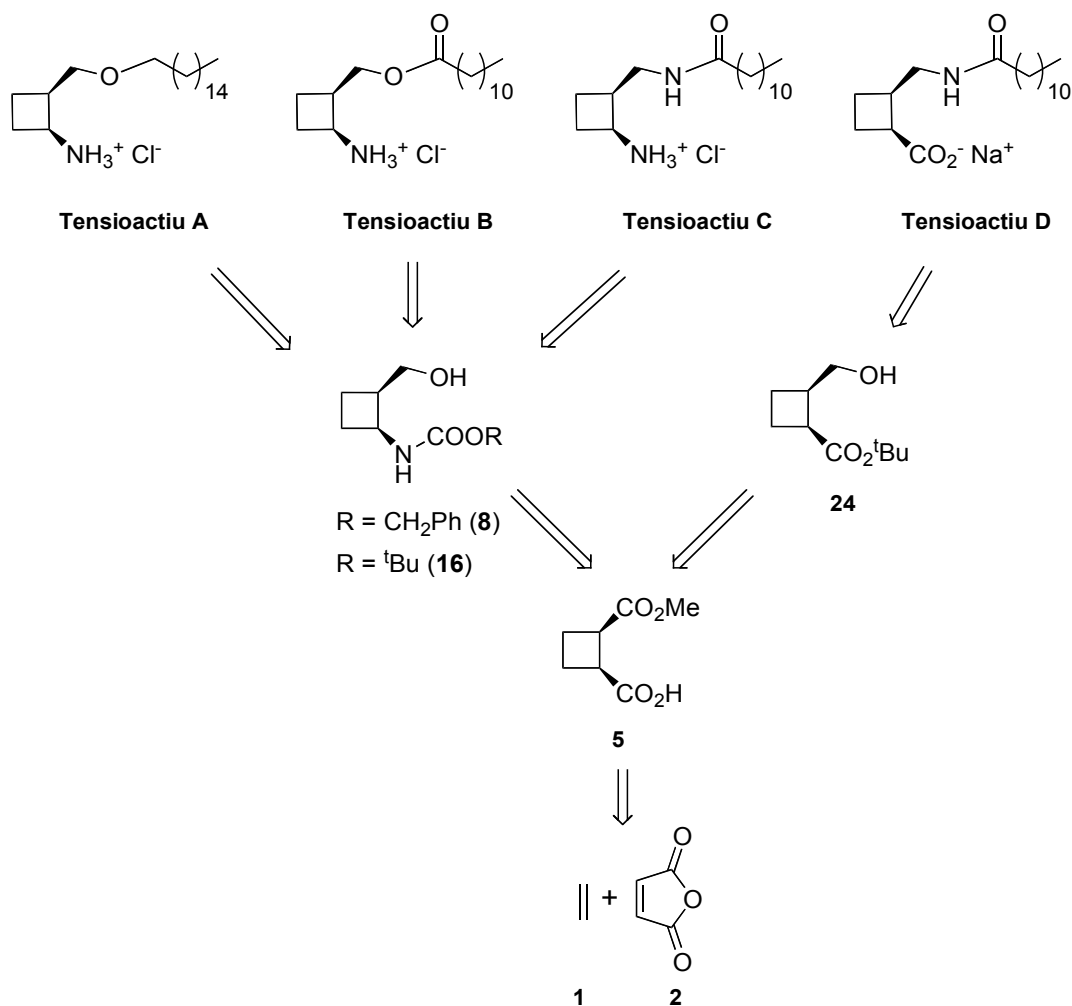


### 3. Resultats i discussió

#### 3.1 Disseny de la ruta sintètica

Per tal d'aconseguir l'objectiu principal d'aquest treball Fi de Màster, es va començar plantejant una anàlisi retrosintètica (**Esquema 1**), que va permetre determinar quina podria ser la millor ruta sintètica per a l'obtenció dels quatre tensioactius objectiu. En aquest estudi es va tenir en compte l'experiència adquirida pel grup d'investigació durant els darrers anys en la síntesi d'aminoàcids ciclobutànics<sup>18</sup> d'estereoquímica ben definida, així com dels seus derivats, com ara els 1,3-aminoalcohols.<sup>20</sup>

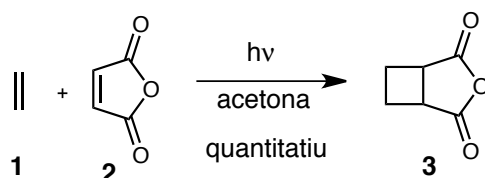
Els tensioactius A, B i C provindrien dels intermedis clau **8** i **16**, i el tensioactiu D del **24**, tal i com mostra l'**Esquema 1**. A més, els tres intermedis clau provindrien de l'àcid **5**, el qual se sintetitza de manera enantioselectiva i a través de diverses etapes a partir de l'etilè, **1**, i de l'anhídrid maleic, **2**.



**Esquema 1.** Esquema retrosintètic dels 4 tensioactius objectiu.

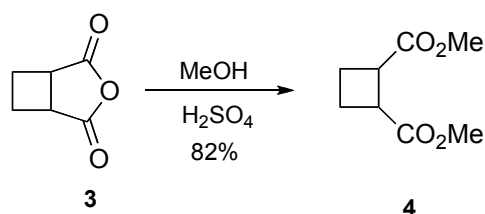
### 3.2 Síntesi de l'àcid 2-metoxycarbonil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic (**5**)

La ruta sintètica per arribar a **5** està ben establerta al grup de recerca. Per tal d'obtenir l'àcid **5**, el primer pas és la creació de l'anell ciclobutànic a través d'una reacció de cicloaddició [2+2] fotoquímica entre l'etilè i l'anhídrid maleic (**Esquema 2**).



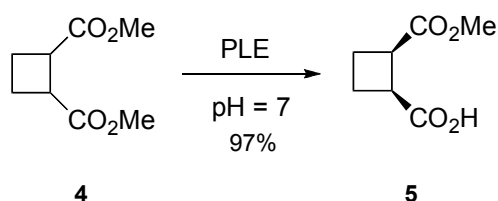
**Esquema 2** Reacció fotoquímica entre l'etilè i l'anhídrid maleic.

Posteriorment, es procedeix a l'obertura de l'anhídrid cíclic **3**, a la vegada que s'esterifica a través d'una reacció de Fischer, en presència d'àcid sulfúric i metanol, per a obtenir el dièster **4** (**Esquema 3**), que es purifica per destil·lació de pas curt a una pressió de 30 mmHg i una temperatura de 150 °C obtenint un líquid incolor amb un rendiment del 82%.



**Esquema 3** Reacció d'obertura de l'anhídrid cíclic.

A continuació, s'hidrolitza químic i enantioselectivament el dièster mitjançant la utilització de l'enzim *Pig Liver Esterase*. Aquest enzim actua sobre el dièster *meso* produint la hidròlisi de l'èster del centre proquiral *S*, de manera que s'obté l'hemièster **5** amb un rendiment quantitatiu i amb un 97% d'excés enantiomèric (**Esquema 4**).<sup>34</sup>

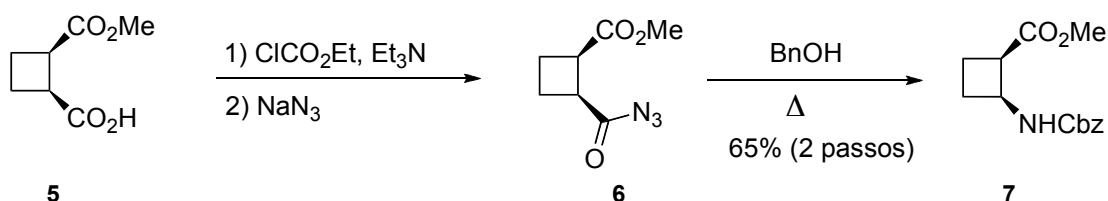


**Esquema 4** Saponificació químic i esteroselectiva del producte **4**.

Aplicant la metodologia anterior, s'obté l'hemièster **5** amb un 79% de rendiment global a partir de l'etilè i l'anhídrid maleic.

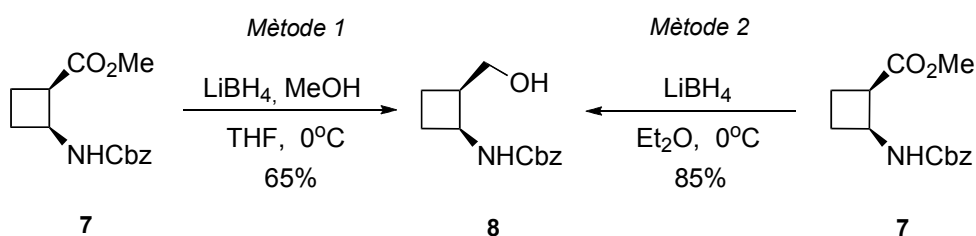
### 3.3 Síntesi del intermedi clau (8)

L'obtenció de l'intermedi clau **8** es duu a terme a partir de l'hemièster **5**. Primerament s'activa l'àcid fent-lo reaccionar amb cloroformat d'etil i trietilamina per donar lloc a un anhidrid mixt. Seguidament es realitza una reacció amb l'azida sòdica per tal d'obtenir l'acilazida **6**. A partir d'aquesta, es realitza una transposició de Curtius per tal de transformar l'acilazida en isocianat, que en presència d'alcohol benzílic dona lloc a l'aminoèster protegit com a carbamat de benzil **7**, amb un 65% de rendiment global (**Esquema 5**).<sup>18b</sup>



**Esquema 5** Obtenció del carbamat de benzil **7** a partir de l'hemièster **5**.

A continuació es passa a la següent reacció, que permet l'obtenció del 1,3-aminoalcohol *cis*-ciclobutànic, el qual ja havia estat sintetitzat i es troba descrit en el Màster en Experimentació Química d'Enric Mayans,<sup>20b</sup> on la reacció es duia a terme (**Esquema 6**) amb  $\text{LiBH}_4$  i MeOH en quantitats estequiomètriques en THF anhidre a 0 °C.

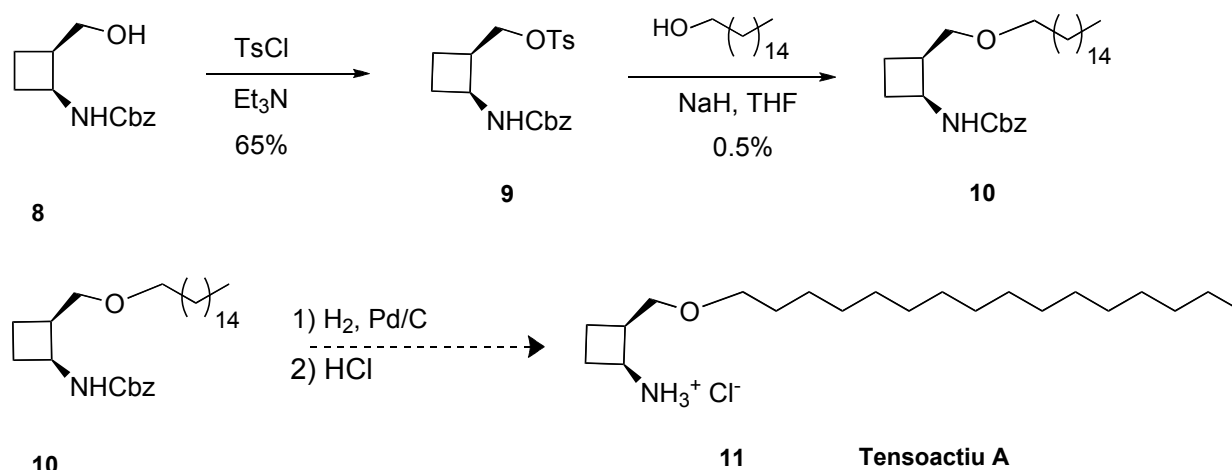


**Esquema 6** Reducció de l'èster metílic.

Aplicant aquesta metodologia (mètode 1), es va obtenir el producte **8** amb un rendiment del 65%. Tot i això, per intentar millorar el rendiment es va assajar un canvi de dissolvent (metodologia 2). Emprant èter dietílic enlloc de THF i sense MeOH es va aconseguir **8** amb un 85% de rendiment.

### 3.4 Síntesi del tensioactiu A

En la ruta del tensioactiu **A** (producte **11**) (**Esquema 7**), l'alcohol **8** es va fer reaccionar amb el clorur de *p*-toluensulfonil per tal d'obtenir el tosilat **9**, amb un 65% de rendiment.



**Esquema 7** Esquema sintètic del tensioactiu A a partir de l'alcohol 8.

Per tal de sintetitzar l'èter **10** es va decidir dur a terme una substitució nucleòfila bimolecular entre el tosilat **9** i l'alcòxid derivat de l'hexadecanol per facilitar l'atac nucleòfil. Per la seva generació es va usar NaH en THF.

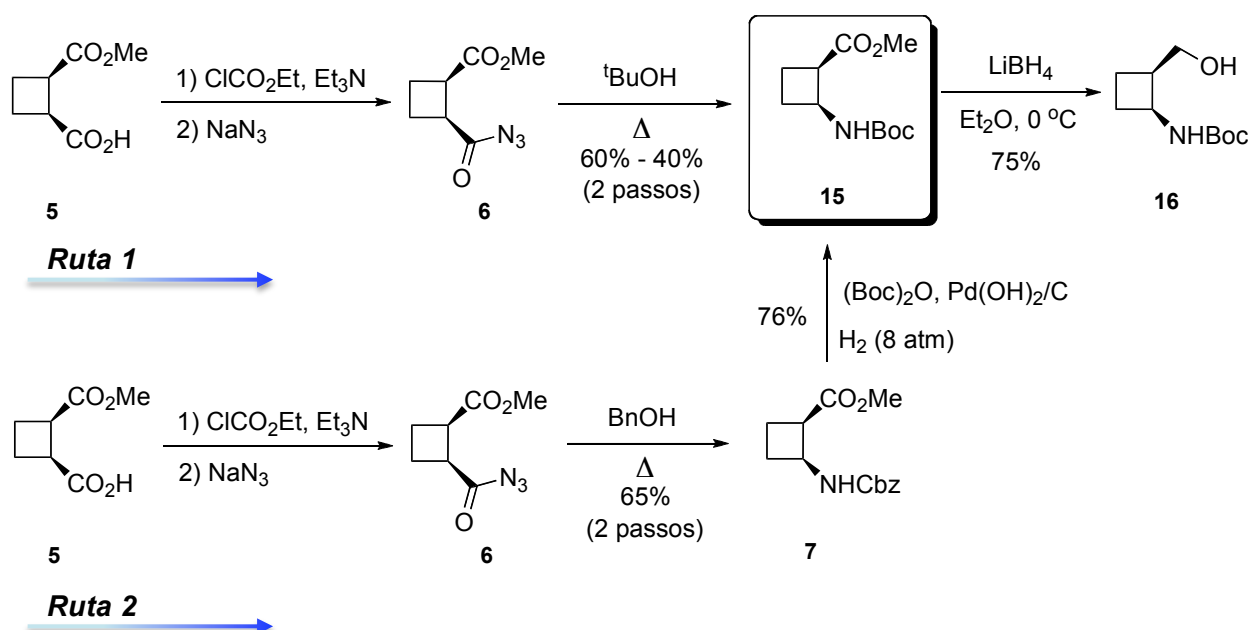
Un cop l'alcòxid va estar preparat, s'hi va afegir el tosilat **9** dissolt en THF anhidre i es va deixar reaccionant. Al cap de cinc hores es va parar la reacció degut a l'absència de tosilat **9** i seguidament es va procedir a la purificació del cru. Utilitzant aquestes condicions, la reacció desitjada pràcticament no va tenir lloc ja que **10** es va obtenir tant sols amb un 0.5% de rendiment.

Amb aquests resultats es va concloure que la reacció era inviable i que s'havien de buscar camins alternatius per a la síntesi. Es va realitzar una cerca bibliogràfica i es va trobar un article<sup>35</sup> on a partir d'èsters, es feien reaccionar amb  $\text{Et}_3\text{SiH}$  en presència de  $\text{InBr}_3$  per obtenir èters. Malgrat trobar aquest camí alternatiu, la ruta es va descartar perquè no va donar bons resultats en provar-la en un substrat model. Finalment, es va decidir abandonar la síntesi del tensioactiu **A**, ja que no es podia sintetitzar el producte **10** i no es disposava de temps per buscar rutes alternatives.

### 3.5 Síntesi dels intermedi clau (16)

En l'obtenció del precursor de l'intermedi clau **16**, cal sintetitzar inicialment **15**. Aquest producte es pot obtenir a través de dues maneres diferents (**Esquema 8**). La primera és a través d'una transposició de Curtius a partir de l'acilazida **6** on s'ha canviat alcohol benzílic per *tert*-butanol. En la segona ruta es realitza un canvi de grup protector del producte **7**, a través d'una hidrogenació en presència de dicarbonat de *di-tert*-butil.

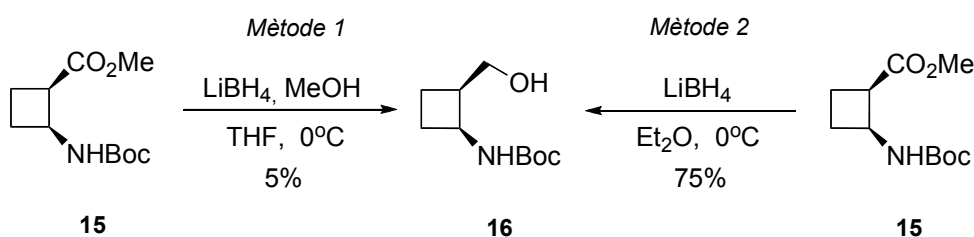




**Esquema 8** Esquema sintètic on es mostren les dues rutes per l'obtenció del producte **15**.

Malgrat que la primera ruta és més directa, té l'inconvenient de necessitar el *tert*-butanol anhidre, que no sempre s'aconsegueix fàcilment. Per evitar rendiments baixos i variables degut a la presència d'aigua, que condueix a la formació d'una urea, una alternativa era sintetitzar el carbamat de benzil, **7**, i seguidament fer un canvi de grup mitjançant hidrogenació per tenir el carbamat de *tert*-butil **15**. La reacció es va dur a terme usant  $(\text{Boc})_2\text{O}$  a 8 atmosferes de pressió d'hidrogen i catàlisi de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ . Així el rendiment global de la ruta 2 fou del 50%.

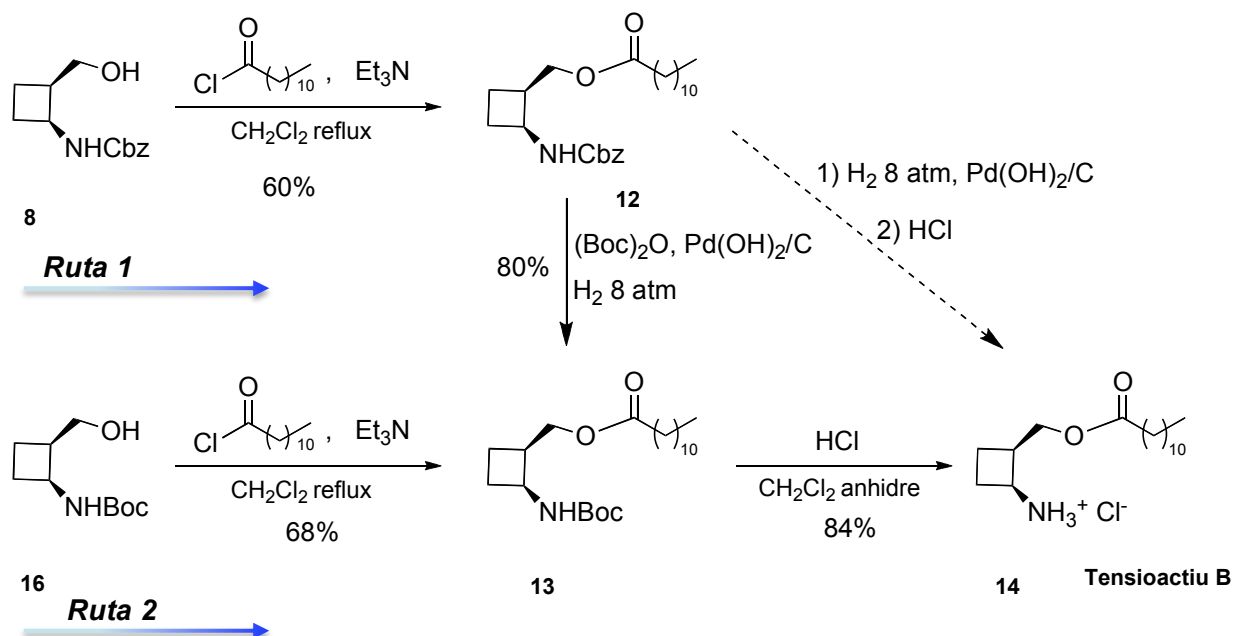
De manera similar a la reducció de l'èster **7**, la primera reducció de l'èster **15** a l'alcohol **16**, es va dur a terme amb  $\text{LiBH}_4$  i MeOH en quantitats estequiomètriques en THF anhidre a  $0^\circ\text{C}$  durant 8 hores, i es va obtenir un rendiment del 5%. Es va deduir que la metodologia d'aquesta reacció no era la correcta ja que es va recuperar un 85% d'èster **15**. Per tal de solucionar aquest problema, es va buscar una metodologia diferent que permetés l'obtenció de l'alcohol **16** amb bons rendiments. Aquesta (metodologia 2), consistia en dur a terme la reducció en dietilèter sota atmosfera inert, a  $0^\circ\text{C}$  i s'utilitzaven 1.5 equivalents de  $\text{LiBH}_4$ . Aplicant aquestes condicions, es va observar que al cap de tres hores ja no quedava gens de producte **15** i es va obtenir **16** amb un 75% de rendiment (**Esquema 9**).



**Esquema 9** Reducció de l'èster metílic.

### 3.6 Síntesi del tensioactiu B (14)

En la ruta sintètica del tensioactiu **B** es van plantejar dues possibilitats (**Esquema 10**). La primera partia del alcohol **8** i arribava fins al producte **13** i la segona partia de l'alcohol **16** i arribava al mateix producte en un sol pas. Per últim, el producte **13** es faria reaccionar amb HCl per obtenir el tensioactiu **B**.



**Esquema 10** Esquema sintètic de les dues rutes que permeten obtenir el tensioactiu **B**.

En la ruta 1, es va realitzar una cerca bibliogràfica per tal de trobar les condicions idònies que permetessin obtenir el producte **12** a partir de l'alcohol **8**.<sup>36</sup> Utilitzant les condicions descrites de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre a temperatura ambient amb clorur d'acid i piridina, es va obtenir **12** amb un 30% de rendiment i el producte s'aïllava amb una puresa baixa. Per tal de millorar aquest rendiment es va tornar a repetir la reacció fent-la a reflux durant tota una nit i canviant la piridina per trietilamina. Amb aquest mètode es va millorar el rendiment fins a un 60%.

No es va realitzar la reacció que permetia obtenir el tensioactiu **B** a partir del producte **12** degut als inconvenients i la dificultat que presentava. Principalment es temia que l'amina lliure fos inestable i difícilment manipulable. En conseqüència, es va pensar que realitzant un canvi de carbamat de benzil a carbamat de *tert*-butil seguit d'una desprotecció en medi àcid permetria obtenir el tensioactiu **B** més fàcilment. D'aquesta manera s'evita que l'amina lliure pugui reaccionar ja que es forma la sal *in situ* i queda protegida.

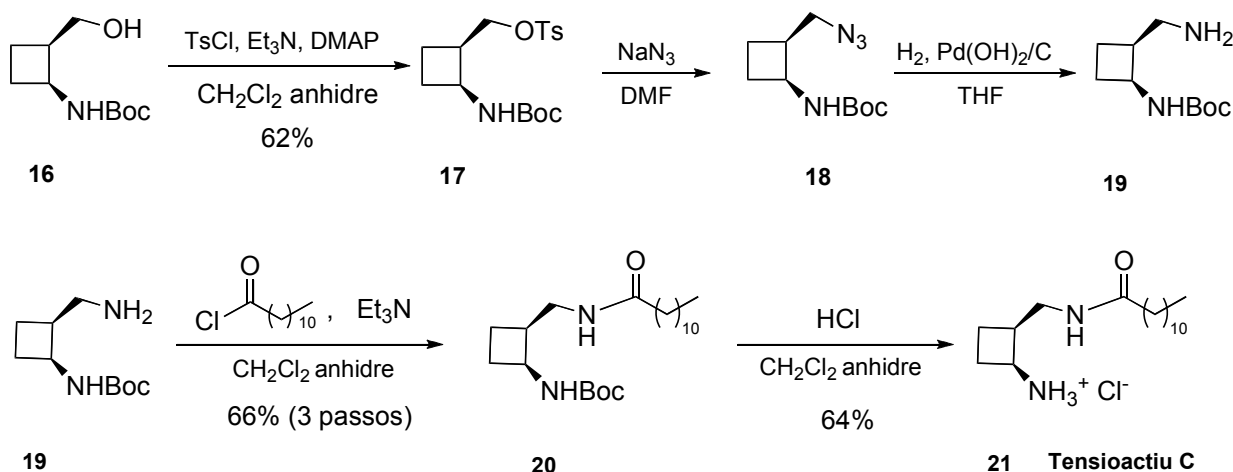
Per tant, es va realitzar el canvi de grup protector de carbamat de benzil a carbamat de *tert*-butil, obtenint **13** amb un 80% de rendiment i amb una purificació més senzilla. Al final es va obtenir un 48% de rendiment total en la ruta 1 i es va proposar la ruta 2 per tal de millorar

aquest rendiment. Es va fer reaccionar l'alcohol **16** amb el clorur de dodecanoil utilitzant el procediment descrit anteriorment i es va obtenir un 68% de rendiment. Amb aquests resultats es va concloure que la ruta 2 era millor que la ruta 1 ja que permet obtenir el producte **13** de manera més senzilla i amb un rendiment major.

Per últim, es va dur a terme la desprotecció del producte **13** amb 6 equivalents d'àcid clorhídric 2 N en èter dietílic durant 1 dia a temperatura ambient, obtenint-se el tensioactiu **B** (**14**) amb un rendiment del 84%.

### 3.7 Síntesi del tensioactiu C (21)

En la ruta del tensioactiu **C**, es va decidir utilitzar la metodologia descrita en el Màster d'Enric Mayans<sup>20b</sup> per tal d'obtenir la amina lliure **19** (**Esquema 11**). Aquesta consistia en activar l'alcohol primari de **16** en forma de tosilat, **17**, i substituir-lo per un grup azido que permetria la posterior reducció a amina lliure.



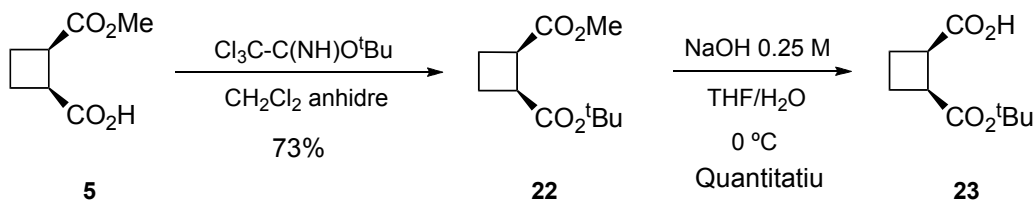
**Esquema 11** Esquema sintètic de l'obtenció del tensioactiu **C**.

L'alcohol **16** es va fer reaccionar amb clorur de *p*-toluensulfonyl i catàlisi de DMAP per formar el tosilat **17** amb un rendiment del 62%. Una vegada obtingut **17**, es va substituir el tosilat per un grup azido emprant azida sòdica en DMF. Seguidament es va reduir l'azida **18** utilitzant hidrogen i catàlisi de pal·ladi sobre carboni. L'amina lliure es va fer reaccionar immediatament amb el clorur de dodecanoil a temperatura ambient per obtenir **20** amb un 66% de rendiment global a partir del producte **17**.

Per últim, es va dur a terme la desprotecció del producte **20** amb 6 equivalents d'àcid clorhídric 2 N en èter dietílic durant 24 hores a temperatura ambient. Finalment es va obtenir el tensioactiu **C** amb un rendiment del 64%.

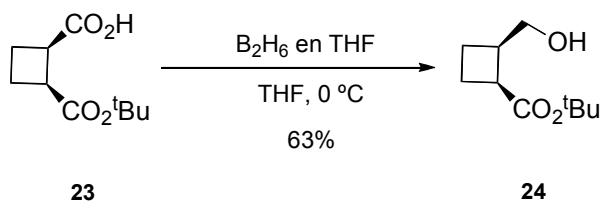
### 3.8 Síntesi de l'intermedi clau (24)

En l'obtenció de l'intermedi clau, l'1,3-hidroxiàcid (**24**), es parteix de l'hemièster **5** (**Esquema 12**). Primer de tot es porta a terme la protecció de l'àcid carboxílic en forma d'èster *tert*-butílic amb un rendiment del 73%, per després realitzar la saponificació de l'èster metílic de manera quantitativa.<sup>37</sup>



**Esquema 12** Esquema sintètic per a l'obtenció del producte **23** a partir de l'hemièster **5**.

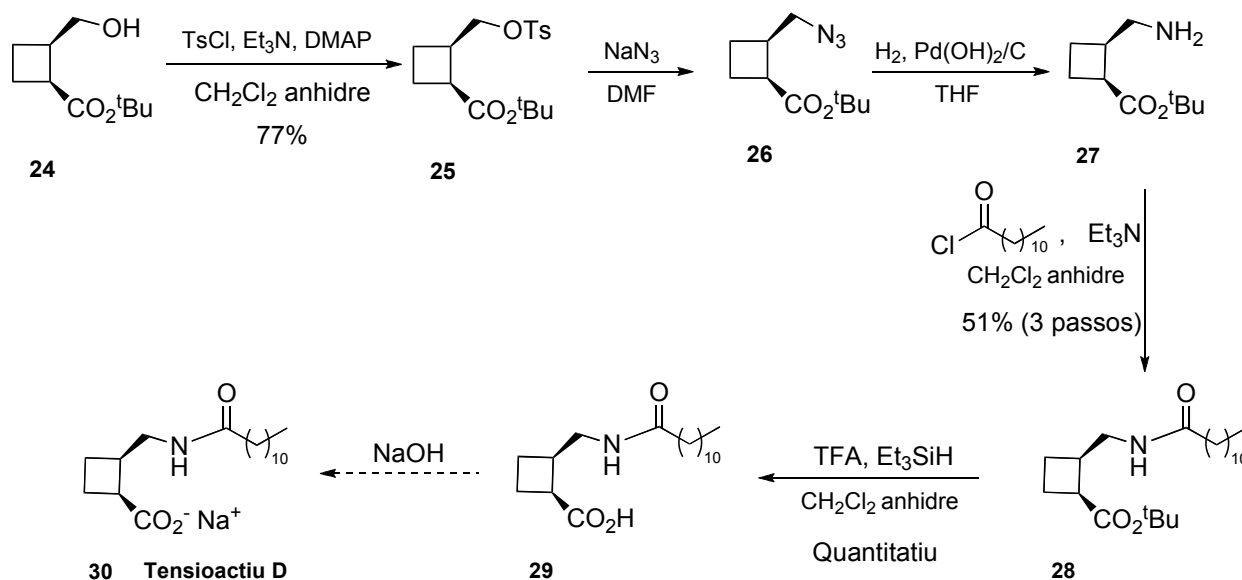
La reducció de l'àcid **23** a l'alcohol **24** (**Esquema 13**), es va dur a terme amb  $\text{B}_2\text{H}_6$  1 M en THF anhidre a 0 °C amb un rendiment del 63%.



**Esquema 13** Reducció de l'àcid **23**.

### 3.9 Síntesi del precursor del tensioactiu D, l'àcid (29)

En la ruta del tensioactiu **D** a partir de l'alcohol **24** (**Esquema 14**), es va utilitzar la mateixa estratègia sintètica que en l'obtenció del tensioactiu **C**.



**Esquema 14** Esquema sintètic de l'obtenció del tensioactiu **D**.

Per tant, es va fer reaccionar l'alcohol **24** amb clorur de *p*-toluensulfonil per formar el tosilat **25** amb un rendiment del 77%. Seguidament, es va substituir el tosilat per un grup azido emprant azida sòdica en  $\text{DMF}$ , per després reduir-la utilitzant hidrogen i catàlisi de pal·ladi sobre carboni. L'amina lliure es va fer reaccionar immediatament amb el clorur de dodecanoil a temperatura ambient per obtenir un 51% de rendiment global a partir del producte **25**. Cal fer èmfasi en que la reducció de l'azida es porti a 2 atm de pressió d'hidrogen i amb el mínim de temps possible degut a la inestabilitat de l'amina lliure **27**.

Per últim, es va dur a terme la desprotecció de l'èster *tert*-butílic **28** amb 13 equivalents d'àcid trifluoroacètic i 2.5 equivalents de trietilsilà durant 12 hores a temperatura ambient, amb un rendiment quantitatiu. Es va aturar la ruta sintètica en aquest producte ja que no es disposava del temps necessari per obtenir el producte **30**. Per a l'obtenció del tensioactiu **D** només caldrà realitzar la reacció de l'àcid **29** amb 1 equivalent de  $\text{NaOH}$ .

Un cop es disposi del tensioactiu **D**, es procedirà a caracteritzar físicoquímicament tots 3 tensioactius i estudiar les seves aplicacions.



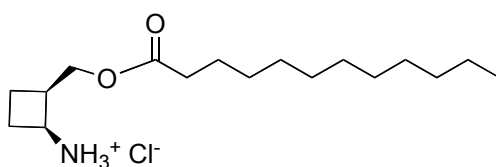
## 4.- Conclusions



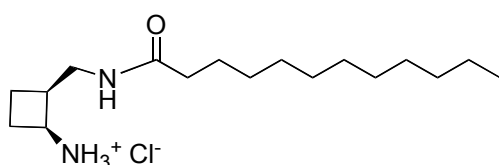


### 4. Conclusions

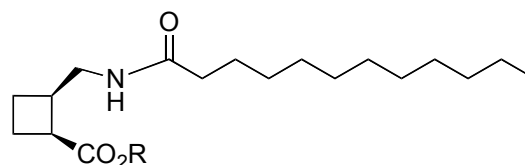
En aquest treball Fi de Màster, s'han aconseguit sintetitzar els tensioactius **B** i **C**, i el precursor del tensioactiu **D** (àcid **29**) de forma enantioselectiva a partir dels seus respectius intermedis clau, amb bons rendiments.



*Tensioactiu B*



*Tensioactiu C*

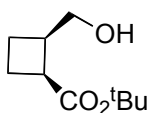


*R = H, Àcid 29*

*R = Na, Tensioactiu D*

A més, s'han optimitzat els rendiments i les metodologies que permeten l'obtenció dels intermedis **8** i **16**. També, s'ha optimitzat la reacció d'esterificació d'aquests 1,3 - aminoalcohols que permeten la síntesi dels productes **12** i **13**. A partir d'aquests productes s'ha pogut determinar la ruta més adient per a la preparació del tensioactiu **B**.

També s'ha realitzat per primera vegada, la síntesi d'un 1,3-hidroxiàcid clau en la ruta del tensioactiu **D** de forma enantioselectiva, amb un rendiment global del 36%. Aquest producte, **24**, es podrà utilitzar en altres rutes sintètiques per a la síntesi de nous productes d'interès.



**24**

Finalment, la caracterització fisicoquímica com a tensioactius de **B**, **C** i **D** es portarà a terme en el grup de recerca properament.



## 5.- Part Experimental



## 5. Part experimental

### 5.1 Observacions generals

#### 5.1.1 Espectroscòpia i espectrometria

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear han estat enregistrats al Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona (SERMN). S'han utilitzat aparells Bruker, model Avance 250 i 360 per enregistrar els espectres rutinaris de  $^1\text{H}$  a 250 / 360 i  $^{13}\text{C}$  a 62.5 / 90 MHz. Els desplaçaments químics es donen en ppm utilitzant el propi dissolvent com a referència interna, considerant els següents valors:

$\text{MeOD-}d_4$  :  $\delta = 3.31$  i  $49.0$  per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

$\text{CDCl}_3$  :  $\delta = 7.26$  i  $77.1$  per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

Les abreviatures utilitzades per designar la multiplicitat dels senyals han estat:

- s (singlet), d (doblet), dd (doble doblat), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), a.c. (absorció complexa), s. a. (singlet ample).

Els **espectres d'infraroig (IR)** s'han enregistrat utilitzant un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27, amb accessori d'ATR tipus Golden Gate amb un cristall de diamant d'una sola reflexió, del Servei d'Anàlisi Química. Cadascun dels valors donats són en  $\text{cm}^{-1}$ .

Els **espectres de masses d'alta resolució, (HRMS)**, han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'han realitzat en un aparell Bruker model SQUIRE 3000; les anàlisis s'han efectuat per la tècnica d'electrospray.

#### 5.1.2 Cromatografia

Les **cromatografies en capa fina**, CCF, s'han realitzat sobre cromatofolis, Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de gruix. Els reveladors que s'han utilitzat han estat:

- Irradiació amb làmpada d'UV d'una longitud d'ona de 254 nm.
- Submergint en una solució àcida de vainillina.

Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice Baker® de 240-400 mesh com a fase estacionària, nitrogen com a gas impel·lent i l'eluent indicat en cada cas, com a fase mòbil.

### 5.1.3 Reaccions fotoquímiques

Les reaccions fotoquímiques s'han dut a terme en un reactor fotoquímic de pyrex amb camisa de refrigeració, dissenyada per Trallero&Schlee. La irradiació ha estat realitzada en tots els casos amb una làmpada de mercuri de 400 W de la marca Photochemical Reactors LTD. La refrigeració del reactor s'ha dut a terme posant el reactor en un bany de metanol a - 50 °C i fent circular metanol a - 25 °C a través de la camisa de refrigeració.

### 5.1.4 Utilitats generals de laboratori

Les rotacions òptiques específiques  $[\alpha]_D$ , s'han mesurat a temperatura ambient en un polarímetre JASCO J-715, utilitzant una cubeta de 1.0 cm de longitud per a cada mesura.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher. Els valors es donen en graus centígrads (°C).

La liofilització de les mostres s'ha realitzat en al nostre laboratori, utilitzant un liofilitzador o serpentí refrigerant, model Telstar.

Les destil·lacions de pas curt han estat realitzades amb un destil·lador Buchi, model KRV65/30.

En la purificació dels dissolvents van ser utilitzats els procediments estàndard descrits a "*Vogel's, Textbook of practical Organic Chemistry*", Ed. Logman Scientific and Technical, UK, 1989 i a *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth Heinemann, UK, 1999.

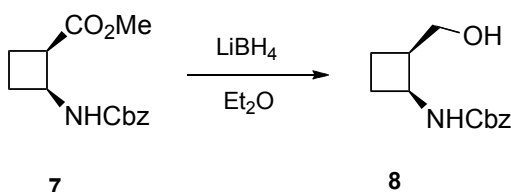
Les hidrogenacions a pressió han estat realitzades amb un hidrogenador model Chemipress 80, dissenyat per Trallero & Schlee.

## 5.2 Descripció dels processos experimentals i dels productes

**NOTA:** Degut a la repetició dels processos sintètics durant el treball experimental, s'han resumit en un únic procediment comú tots els productes que s'obtenen de la mateixa manera. En aquest apartat s'explicaran els procediments nous i els optimitzats que s'han realitzat per tal obtenir els tensioactius **A**, **B**, **C** i **D**. Els passos previs i mètodes alternatius estan descrits a l'annex.

### 5.2.1 Ruta del tensioactiu A fins al producte 9 a partir del producte 7

#### 2-Hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carbamat de benzil (8)



Es dissol 1 g (3.8 mmol) de l'aminoèster **7** amb 100 ml de dietil èter en un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica. S'hi addicionen 2.3 ml (1.2 eq., 4.5 mmol) de  $\text{LiBH}_4$  2 M en THF i es deixa agitant a 0 °C durant 1 hora sota atmosfera inerta. Al cap d'una hora, s'atura la reacció afegint amb molta cura uns 50 ml d'una dissolució saturada de clorur d'amoni, i es deixa reaccionant mitja hora per tal que no quedi gens d'hidrur. A continuació, s'afegeixen 50 ml d'aigua i es realitzen tres extraccions de 80 ml d'acetat d'etil. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 2 a 1 com a eluent ( $R_f=0.27$ ), i s'obtenen 0.76 g (3.2 mmol) d'alcohol **8** amb un 85% de rendiment.

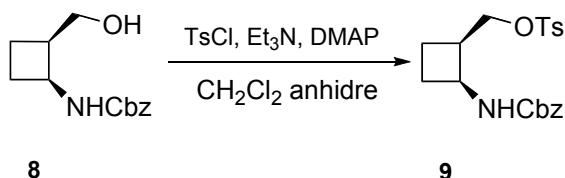
#### Dades espectroscòpiques:

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.75 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.97 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.31 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.71 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.35 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.65 (s. a., 1H, NH), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

A. Gargallo Garriga, Màster en Experimentació Química, UAB, 2010.

#### 4-Metilbenzensulfonat de 2-benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-metil (9)



En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 600 mg (2.6 mmol) d'alcohol **8**, 652 mg (1.3 eq., 3.3 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonil i 100 mg (0.3 eq., 0.8 mmol) de dimetilaminopiridina. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 0.54 ml (1.5 eq., 3.8 mmol) de trietilamina i 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. La reacció es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'endemà, s'atura la reacció i s'afegeixen 100 ml d'aigua. Seguidament, es realitzen tres extraccions de 60 ml de diclorometà, la fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el

cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 3 a 1 com a eluent ( $R_f = 0.30$ ), i s'obtenen 645 mg (1.7 mmol) de producte **9** amb un rendiment del 65%.

### Dades físiques i espectroscòpiques:

✚ **P. f.:**  $62 \pm 2$  (Hexà : AcOEt)

✚  **$[\alpha]_D$ :** - 53.4 (c 1.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

✚ **IR:** 3318.3, 2921.3, 1684.8, 1536.7, 1352.6, 1257.8, 1170.8, 945.6

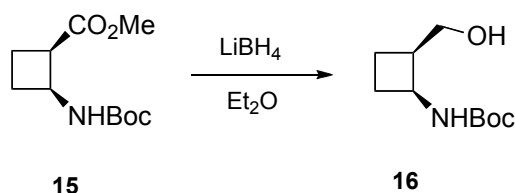
✚ **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.62 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.96 (a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.34 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{H}_7'$ ), 2.81 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.20 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.44 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.09 (a.c., 3H,  $2\text{H}_7$  i  $\text{NHCbz}$ ), 7.37 (m, 5H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 7.75 (d,  $J=11.7$ , 2H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_5'$ ), 7.80 (d,  $J=11.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_6'$ ).

✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18.2 ( $\text{C}_4$ ), 23.0 ( $\text{C}_7'$ ), 29.1 ( $\text{C}_3$ ), 39.4 ( $\text{C}_1$ ), 46.9 ( $\text{C}_2$ ), 67.2 ( $\text{C}_7$ ), 70.3 ( $\text{C}_5$ ), 128.3 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_5'$ ), 128.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.5 ( $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_6'$ ), 128.9 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 133.2 ( $\text{C}_8$ ), 136.8 ( $\text{C}_4'$ ), 145.3 ( $\text{C}_1'$ ) 156.0 ( $\text{C}_6$ )

✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{25} \text{H}_{39} \text{N O}_4$ ] Teòric: 412.1189, Experimental: 412.1187

### 5.2.2 Ruta del tensioactiu B a partir del 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **15**.

#### 2-Hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carbamat de *tert*-butil (**16**)

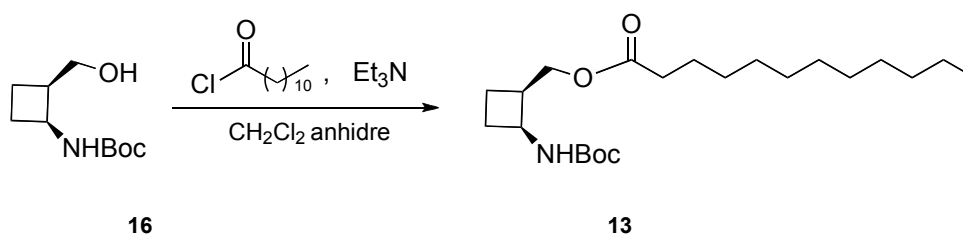


Es dissol 1 g (4.4 mmol) de l'aminoèster **15** en 100 ml de dietil èter en un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica. S'hi addicionen 2.6 ml (1.2 eq., 5.2 mmol) de  $\text{LiBH}_4$  2 M en THF i es deixa agitant a 0 °C durant 3 hores sota atmosfera inerta. Transcorregut aquest temps, s'atura la reacció afegint amb molta cura uns 60 ml d'una dissolució saturada de clorur d'amoni, i es deixa reaccionant mitja hora per tal que no quedi gens d'hidrur. A continuació, s'afegeixen 50 ml d'aigua i es realitzen tres extraccions de 80 ml d'acetat d'etil. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 3 a 1 com a eluent ( $R_f = 0.24$ ), i s'obtenen 0.67 g (3.3 mmol) d'alcohol **16** amb un 75% de rendiment.



**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- + **P. f.:**  $80 \pm 2$  (Hexà : AcOEt)
- +  **$[\alpha]_D$ :**  $-77.8$  (c 1.02,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- + **IR:** 3363.3, 2932.3, 1675.0, 1514.6, 1277.9, 1159.5, 1016.6, 871.1, 783.0
- + **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.46 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.63 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.88 (a. c., 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.71 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.63 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=11.3$  Hz,  $J'=4.3$  Hz), 3.78 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=11.3$  Hz,  $J'=4.3$  Hz), 3.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.12 (s. a., 1H,  $\text{NHBoc}$ ).
- + **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  19.1 ( $\text{C}_3$ ), 28.0 ( $\text{C}_4$ ), 28.7 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 41.8 ( $\text{C}_2$ ), 48.0 ( $\text{C}_1$ ), 62.8 ( $\text{C}_5$ ), 80.1 ( $\text{C}_7$ ), 156.9 ( $\text{C}_6$ )
- + **EMAR:** [ $\text{C}_{10} \text{H}_{19} \text{N O}_3$ ] Teòric: 224.1257, Experimental: 224.1260

**Dodecanoat de 2-*tert*-butiloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-metil (13)**

En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 300 mg (1.3 mmol) d'alcohol **16**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre, 0.27 ml (1.5 eq., 1.9 mmol) de trietilamina i 0.36 ml (1.2 eq., 1.5 mmol) de clorur de dodecanoil. Seguidament es munta el reflux, el qual es torna a deixar sota atmosfera de nitrogen, s'escalfa la dissolució fins a temperatura de reflux i es deixa refluïnt tota la nit. L'endemà, s'atura el reflux i es deixa refredar fins a temperatura ambient. Seguidament, es realitzen tres rentats de 10 ml d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , i dos rentats més d'una solució saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. El cru de reacció es cromatografia amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a eluent ( $R_f = 0.15$ ), i s'obtenen 389 mg (1 mmol) de **13** amb un rendiment del 68%.

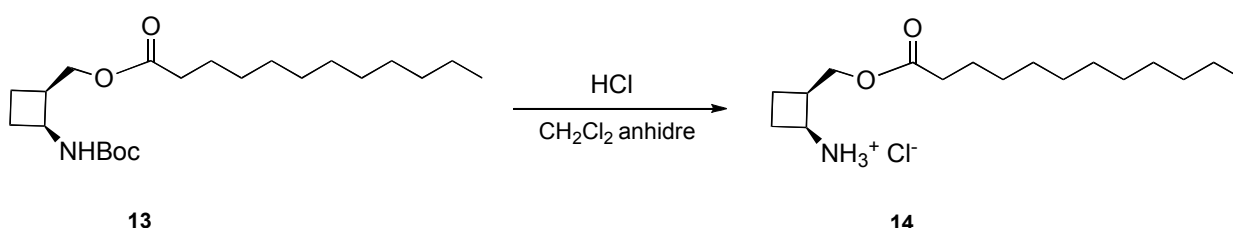
**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- + **P. f.:**  $45 \pm 2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- +  **$[\alpha]_D$ :**  $-63.9$  (c 0.97,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- + **IR:** 3364.2, 2920.9, 2849.9, 1733.2, 1683.8, 1515.2, 1275.8, 1164.0, 1009.8
- + **RMN  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.87 (t, 3H,  $\text{H}_{12}'$ ,  $J=8.4$  Hz), 1.25 (a.c., 16H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_6'$ ,  $\text{H}_7'$ ,  $\text{H}_8'$ ,  $\text{H}_9'$ ,  $\text{H}_{10}'$ ,  $\text{H}_{11}'$ ), 1.43 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.63 (m, 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3'$ ), 1.92 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.33 (a. c., 3H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.81 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.16 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=13.8$  Hz,  $J'=7.2$  Hz), 4.31 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=13.8$  Hz,  $J'=7.2$  Hz), 4.30 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.99 (s. a., 1H,  $\text{NHBoc}$ ).

✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.8 ( $\text{C}_{12}'$ ), 17.7 ( $\text{C}_4$ ), 22.2 – 31.6 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_8'$ ,  $\text{C}_9'$ ,  $\text{C}_{10}'$ ,  $\text{C}_{11}'$ ), 26.6 ( $\text{C}_4$ ), 28.1 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 34.1 ( $\text{C}_2'$ ), 38.6 ( $\text{C}_1$ ), 45.8 ( $\text{C}_2$ ), 63.4 ( $\text{C}_5$ ), 79.1 ( $\text{C}_7$ ), 154.8 ( $\text{C}_6$ ), 173.7 ( $\text{C}_1'$ ).

✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ ] Teòric: 406.2928, Experimental: 406.2930

### Clorur de 2-dodecanoiloximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-amoní (14): Tensioactiu B



En un baló de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 200 mg (0.5 mmol) de **13**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i 1.56 ml (6 eq., 3.1 mmol) d'àcid clorhídric 2 N en èter. Posteriorment es canvia el sèptum per un tap de vidre (evitem que l'àcid clorhídric s'evapori) i es deixa reaccionat un dia. Transcorregut aquest temps, es liofilitza la mostra i es cristal·litza per difusió dissolent-lo en el mínim volum de THF calent i pentà. Finalment es filtra el precipitat i es renta amb pentà fred per tal d'obtenir 140 mg (0.43 mmol) d'un sòlid blanc, el qual correspon tensioactiu **B** (producte **14**), amb un 84% de rendiment.

### Dades físiques i espectroscòpiques:

✚ **P. f.:**  $86 \pm 2$  (Pentà)

✚  **$[\alpha]_D$ :** + 9.6 ( $c$  1.01, MeOH).

✚ **IR:** 3370.8, 2917.7, 2850.0, 1740.7, 1599.5, 1517.1, 1468.4, 1149.3, 1112.4, 722.4

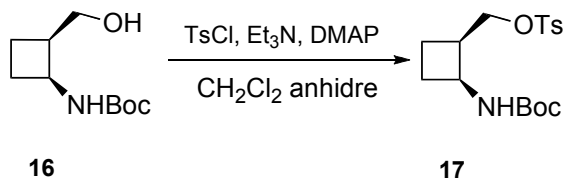
✚ **RMN  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):**  $\delta$  0.91 (m, 3H,  $\text{H}_{12}'$ ), 1.30 (a.c., 16H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_6'$ ,  $\text{H}_7'$ ,  $\text{H}_8'$ ,  $\text{H}_9'$ ,  $\text{H}_{10}'$ ,  $\text{H}_{11}'$ ), 1.63 (m, 2H,  $\text{H}_3'$ ), 1.81 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.17 (a.c., 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.39 (a.c., 3H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.95 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.95 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.32 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ).

✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (90 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):**  $\delta$  13.01 ( $\text{C}_{12}'$ ), 17.93 ( $\text{C}_3$ ), 22.31 – 29.31 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_8'$ ,  $\text{C}_9'$ ,  $\text{C}_{10}'$ ,  $\text{C}_{11}'$ ), 31.65 ( $\text{C}_4$ ), 33.36 ( $\text{C}_2'$ ), 36.40 ( $\text{C}_2$ ), 46.61 ( $\text{C}_5$ ), 62.27 ( $\text{C}_1$ ), 173.77 ( $\text{C}_1'$ ).

✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2$ ] Teòric: 319.2348, Experimental: 319.2346

### 5.2.3 Ruta del tensioactiu C a partir del 2-hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carbamat de *tert*-butil, **16**.

#### 4-Metilbenzensulfonat de 2-*tert*-butiloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-metil (**17**)



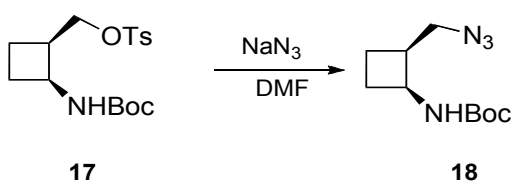
En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 600 mg (3 mmol) d'alcohol **16**, 0.56 g (1.3 eq., 3.9 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonil i 100 mg (0.3 eq., 0.8 mmol) de dimetilaminopiridina. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen, s'hi addicionen 6.3 ml (1.5 eq., 4.5 mmol) de trietilamina i 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es deixa la reacció agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'endemà, s'atura la reacció i s'afegeixen 100 ml d'aigua. Seguidament, es realitzen tres extraccions de 60 ml de diclorometà, la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 6 a 1 com a eluent (*R*<sub>f</sub> = 0.28), i s'obtenen 0.57 g (1.8 mmol) de tosil **17** amb un rendiment del 62%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques:

- ✚ **P. f.:** 87 ± 2 (Hexà : AcOEt)
- ✚ **[α]<sub>D</sub>:** - 102.9 (c 1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **IR:** 3311.2, 2976.5, 1691.5, 1512.6, 1361.6, 1174.0, 959.6
- ✚ **RMN <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.41 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.58 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.88 (a. c., 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 2.27 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.75 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.17 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.33 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.77 (s. a., 1H, NHBoc), 7.34 (d, *J*=11.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7.75 (d, *J*=11.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>)
- ✚ **RMN <sup>13</sup>C (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 17.6 (C<sub>4</sub>), 21.4 (C<sub>7</sub>), 28.0 (C<sub>Boc</sub>), 28.1 (C<sub>3</sub>), 38.7 (C<sub>1</sub>), 45.8 (C<sub>2</sub>), 69.8 (C<sub>5</sub>), 79.1 (C<sub>7</sub>), 127.6 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 129.6 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 132.6 (C<sub>4</sub>), 144.6 (C<sub>1</sub>), 154.8 (C<sub>6</sub>)
- ✚ **EMAR:** [C<sub>17</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>5</sub> S] Teòric: 378.1346, Experimental: 378.1344

#### 2-Dodecanamidometil-(1*S*,2*S*)-ciclobutan-1-carbamat de *tert*-butil (**20**)

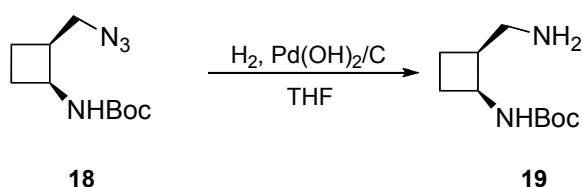
##### 1<sup>er</sup> pas: Síntesi de l'intermedi azida (**18**)



En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 0.9 g (2.5 mmol) de **17**, 0.5 g (3 eq., 7.6 mmol) d'azida sòdica en 30 ml de DMF anhidra i es deixen reaccionar durant 3 hores en atmosfera inerta i a 75 °C. S'afegeixen 60 ml d'acetat d'etil i es fan 5 rentats de 50 ml d'aigua (5 x 50 ml). Les aigües dels rentats es reextreuen afegint 100 ml d'acetat d'etil que es tornen a rentar amb aigua (5 x 50 ml). Tota la fase orgànica s'ajunta, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 6 a 1 com a eluent ( $R_f=0.28$ ), i s'obté un oli groguenc que correspon al producte **18**.

**Nota:** Mai assecar fins a sequedat l'azida, ja que és potencialment explosiva. Per aquest motiu s'ha descrit com intermedi.

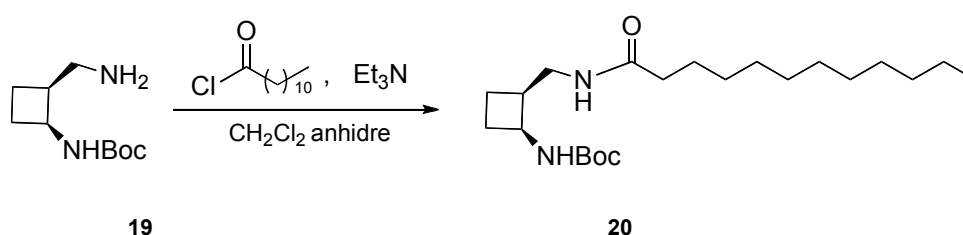
### 2<sup>on</sup> pas: Síntesi de l'intermedi amina lliure (**19**)



En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissol l'azida **18** obtinguda anteriorment en la mínima quantitat de THF destil·lat i s'hi afegeixen 200 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C. El vas d'hidrogenació es carrega amb 7 Kg/cm<sup>2</sup> d'hidrogen (6.7 atm) i es deixa agitant durant 5 hores. Al cap de 5 hores, es filtra el cru de reacció a través de celite® i es renta amb 20 ml de THF. Tot seguit s'evapora el solvent fins a sequedat i s'obté un sòlid blanc, el qual s'identifica com l'intermedi **19**.

**Nota:** Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificar-lo.

### 3<sup>er</sup> pas: Síntesi del 2-dodecanamidometil-(1*S*,2*S*)-ciclobutan-1-carbamat de *tert*-butil (**20**)



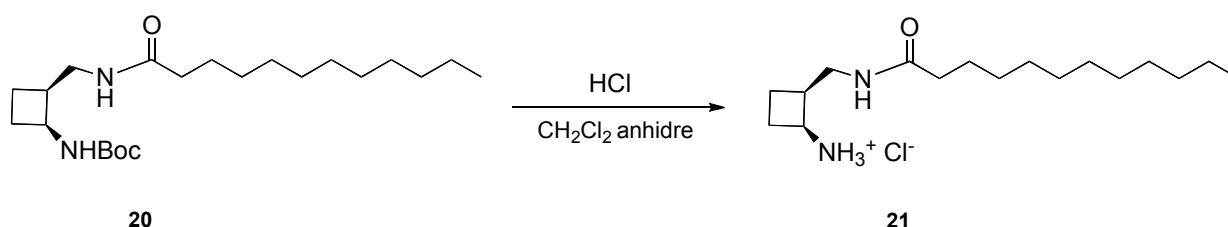
En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 0.44 g (1.3 mmol) d'amina lliure **19**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre, 0.27 ml (1.5 eq., 1.9 mmol) de trietilamina i 0.36 ml (1.2

eq., 1.5 mmol) de clorur de dodecanoil. Es tapa el baló amb paper de plata per tal d'evitar que l'amina lliure es malmeti i es deixa la dissolució agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'endemà, s'atura el reflux i es deixa refredar fins a temperatura ambient. Seguidament, es realitzen tres rentats de 10 ml d'una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , i dos rentats més amb d'una dissolució saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. El cru de reacció es renta amb pentà per tal d'obtenir 645 mg (1.7 mmol) de **12** amb un rendiment del 66%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques:

- ✚ **P. f.:**  $102 \pm 2$  (Pentà).
- ✚  **$[\alpha]_D$ :**  $-40.2$  (c 1.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- ✚ **IR:** 3342.7, 2918.7, 2850.4, 1679.1, 1639.6, 1516.6, 1277.3, 1166.3
- ✚ **RMN  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $\text{H}_{12}'$ ,  $J=5.7$  Hz), 1.25 (a.c., 16H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_6'$ ,  $\text{H}_7'$ ,  $\text{H}_8'$ ,  $\text{H}_9'$ ,  $\text{H}_{10}'$ ,  $\text{H}_{11}'$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{tBu}$ ), 1.61 (a.c., 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_3'$ ), 1.80 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.92 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.13 (t., 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $J=6.3$  Hz), 2.36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.59 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.15 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.52 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ) 4.17 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ) 4.99 (s. a., 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 6.12 (s. a., 1H,  $\text{NH-C=O}$ ).
- ✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.1 ( $\text{C}_{12}'$ ), 20.1 ( $\text{C}_3$ ), 26.6 ( $\text{C}_4$ ), 22.7 – 29.6 ( $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_8'$ ,  $\text{C}_9'$ ,  $\text{C}_{11}'$ ), 28.4 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 36.9 ( $\text{C}_{10}'$ ), 39.1 – 40.0 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 47.2 ( $\text{C}_1$ ), 79.7 ( $\text{C}_7$ ), 156.2 ( $\text{C}_6$ ), 172.3 ( $\text{C}_1'$ ).
- ✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{22} \text{H}_{42} \text{N}_2 \text{O}_3$ ] Teòric: 405.3088, Experimental: 405.3088

#### Clorur de 2-dodecanamidometil-(1S,2R)-ciclobutan-1-amoní (**21**): Tensioactiu C



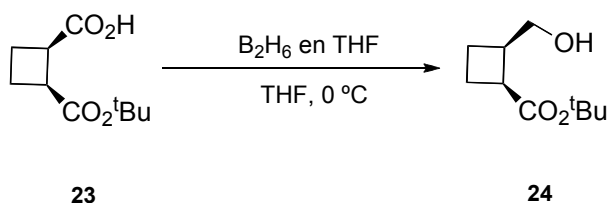
En un baló de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 200 mg (0.5 mmol) de **20**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i 1.56 ml (6 eq., 3.1 mmol) d'àcid clorhídric 2 N en èter. Posteriorment es canvia el sèptum per un tap de vidre (evitem que l'àcid clorhídric s'evapori) i es deixa reaccionant un dia. Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent fins a sequedat, es liofilitza la mostra i es cristal·litza dissolent el sòlid en la mínima quantitat de THF calent i deixant-lo refredar dins d'un bany de pentà. Finalment es filtra el precipitat i es renta amb pentà fred per tal d'obtenir 103 mg (0.3 mmol) d'un sòlid blanc, el qual correspon tensioactiu **C** (producte **21**), amb un 64% de rendiment.

### Dades físiques i espectroscòpiques:

- ✚ **P. f.:**  $99 \pm 2$  (Pentà)
- ✚  **$[\alpha]_D$ :**  $+ 8.7$  (c 1.05, MeOH).
- ✚ **IR:** 3342.74, 2918.68, 2850.35, 1679.09, 1639.62, 1516.62, 1277.33, 1166.33
- ✚ **RMN  $^1\text{H}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  0.91 (m, 3H,  $\text{H}_{12}'$ ), 1.30 (a.c., 16H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_6'$ ,  $\text{H}_7'$ ,  $\text{H}_8'$ ,  $\text{H}_9'$ ,  $\text{H}_{10}'$ ,  $\text{H}_{11}'$ ), 1.61 (m, 2H,  $\text{H}_3'$ ), 1.98 (a. c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.09 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.23 (t, 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $J=6.3$  Hz), 2.39 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.79 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.16 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.44 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ) 3.75 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ).
- ✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (90 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  13.0 ( $\text{C}_{12}'$ ), 20.2 ( $\text{C}_3$ ), 22.3 ( $\text{C}_4$ ), 22.7 – 29.6 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_8'$ ,  $\text{C}_9'$ ,  $\text{C}_{10}'$ ,  $\text{C}_{11}'$ ), 35.5 ( $\text{C}_2'$ ), 37.8 – 38.6 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 47.2 ( $\text{C}_1$ ), 176.2 ( $\text{C}_1'$ ).
- ✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{17} \text{H}_{35} \text{Cl} \text{N}_2 \text{O}$ ] Teòric: 283.2744, Experimental: 283.2745

### 5.2.4 Ruta del tensioactiu D a partir de l'àcid 2-*tert*-butoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic, **23**.

#### 2-Hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil (**24**)



En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 1.4 g (6.9 mmol) d'àcid **23**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen, s'hi addicionen 70 ml de THF anhidre i 10.48 ml (1.5 eq., 10.5 mmol) de  $\text{B}_2\text{H}_6$  1 M en THF i es deixa reaccionant durant dues hores a 0 °C. Posteriorment es treu el bany de gel i es controla la reacció per capa prima fins que tot l'àcid s'hagi reduït. S'atura la reacció afegint amb molta cura uns 50 ml d'una dissolució saturada de clorur d'amoni, i es deixa reaccionant mitja hora per tal que no quedi gens d'hidrur. A continuació, s'afegeixen 50 ml d'aigua i es realitzen quatre extraccions de 80 ml d'acetat d'etil. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 2 a 1 com a eluent ( $R_f=0.27$ ), i s'obtenen 0.85 g (3.3 mmol) d'un oli groguenc (alcohol **24**) amb un rendiment del 63%.

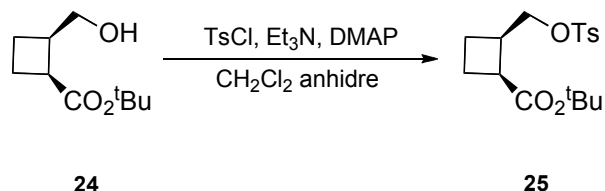
### Dades físiques i espectroscòpiques:

- ✚  **$[\alpha]_D$ :**  $-21.7$  (c 1.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- ✚ **IR:** 3410.7, 2938.2, 2868.7, 1719.9, 1699.6, 1456.4, 1366.4, 1152.1, 631,6
- ✚ **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.42 (s, 9H,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 1.68 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.99 (a. c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.23 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.73 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.02 (a. c., 1H, OH), 3.16 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.58 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.71 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ).

✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21.3 ( $\text{C}_3$ ), 22.1 ( $\text{C}_4$ ), 28.7 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 40.1 ( $\text{C}_2$ ), 41.2 ( $\text{C}_1$ ), 64.1 ( $\text{C}_5$ ), 80.3 ( $\text{C}_7$ ), 174.6 ( $\text{C}_6$ ).

✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{10} \text{H}_{18} \text{O}_3$ ] Teòric: 209.1148, Experimental: 209.1152

### 2-Tosiloximetil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil (**25**)



En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 620 mg (3.3 mmol) d'alcohol **24**, 0.85 g (1.3 eq., 4.3 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonil i 100 mg (0.2 eq, 0.8 mmol) de dimetilaminopiridina. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 0.7 ml (1.5 eq., 5 mmol) de trietilamina i 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. La reacció es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'endemà, s'atura la reacció, s'afegeixen 100 ml d'aigua, es realitzen tres extraccions de 60 ml de diclorometà, la fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 3 a 1 com a eluent ( $R_f = 0.30$ ), i s'obtenen 0.87 g (2.6 mmol) d'un oli (producte **25**) amb un rendiment del 77%.

### Dades físiques i espectroscòpiques:

✚  **$[\alpha]_D$ :** + 223.6 (*c* 1.03,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

✚ **IR:** 2979.3, 1721.17, 1600.6, 1367.0, 1178.5, 960.4, 634.2

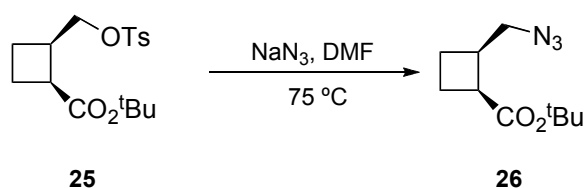
✚ **RMN  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.41 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.72 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.02 (a. c., 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.23 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{H}_7'$ ), 2.88 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.16 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.13 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=10.5 \text{ Hz}$ ,  $J'=7.2 \text{ Hz}$ ), 4.21 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=10.5 \text{ Hz}$ ,  $J'=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.34 (d,  $J=11.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_5'$ ), 7.75 (d,  $J=11.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_6'$ )

✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21.3 – 23.8 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_3$ ), 28.01 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 35.6 ( $\text{C}_1$ ), 39.8 ( $\text{C}_2$ ), 70.5 ( $\text{C}_5$ ), 80.7 ( $\text{C}_7$ ), 127.6 ( $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_6'$ ), 129.5 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_5'$ ), 132.6 ( $\text{C}_4'$ ), 144.4 ( $\text{C}_1'$ ), 172.2 ( $\text{C}_6$ )

✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{17} \text{H}_{25} \text{N O}_5 \text{S}$ ] Teòric: 363.1237, Experimental: 363.1239

## 2-Dodecanamidometil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil (28)

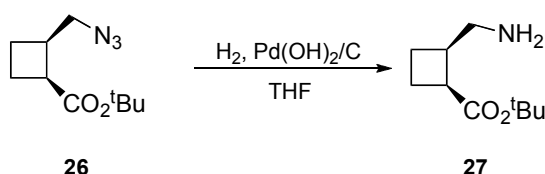
### 1<sup>er</sup> pas: Síntesi de l'intermedi azida (26)



En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 0.84 g (2.4 mmol) de **17**, 0.48 g (3 eq., 7.4 mmol) d'azida sòdica en 30 ml de DMF anhidra i es deixen reaccionar durant 3 hores sota atmosfera inerta i a 75 °C. Transcorregut el temps de reacció, s'atura la reacció, s'afegeixen 60 ml d'acetat d'etil i es fan 5 rentats de 50 ml d'aigua (5 x 50 ml). Les aigües dels rentats es reextreuen afegint 100 ml d'acetat d'etil que es tornen a rentar amb aigua (5 x 50ml). Tota la fase orgànica s'ajunta, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. Per últim, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d' hexà - acetat d'etil en proporcions 6 a 1 com a eluent (*R<sub>f</sub>* = 0.44), i s'obté un oli grogrenç que correspon al producte **26**.

**Nota:** Mai assecar fins a sequedat l'azida, ja que és potencialment explosiva. Per aquest motiu s'ha descrit com intermedi.

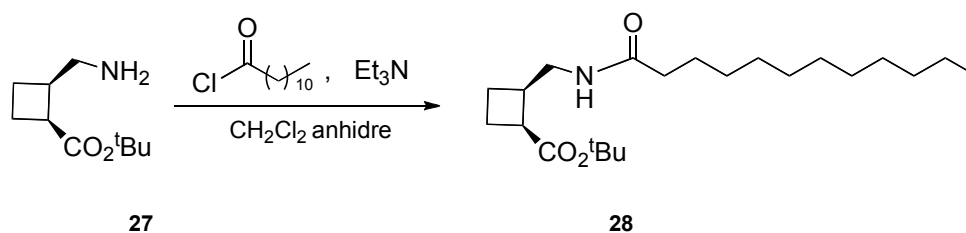
### 2<sup>on</sup> pas: Síntesi de l'intermedi amina lliure (27)



En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolt l'azida **26** obtinguda anteriorment en la mínima quantitat de THF destil·lat i s'hi afegeix un 20% en pes de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (104 mg). El vas d'hidrogenació es carrega amb 2 Kg/cm<sup>2</sup> d'hidrogen (1.9 atm) i es deixa agitant durant 3 hores. Al cap de 5 hores, es filtra el cru de reacció a través de celite® i es renta amb 30 ml de metanol. Tot seguit s'evapora el solvent fins a sequedat i s'obté un sòlid blanc, el qual s'identifica com l'intermedi **27**.

**Nota:** Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificar-lo.



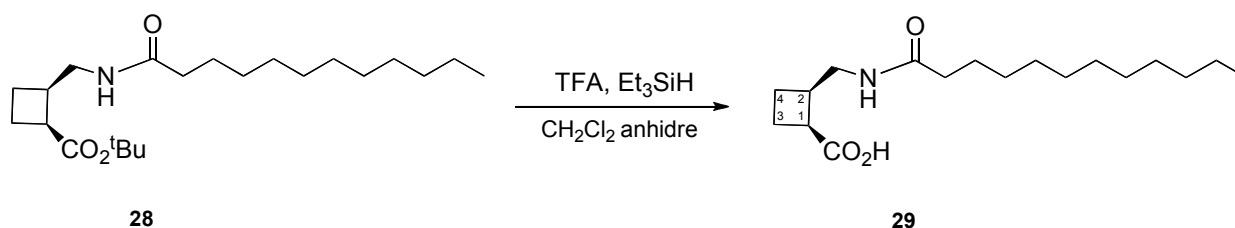
**3<sup>er</sup> pas: Síntesi del 2-dodecanamidometil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil (28)**

En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 0.1 g d'amina lliure **27**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre, 0.16 ml (1.5 eq., 1.9 mmol) de trietilamina i 0.12 ml (1.2 eq., 1.5 mmol) de clorur de dodecanoil. Es tapa el baló amb paper de plata per tal d'evitar que l'amina lliure es malmeti i es deixa la dissolució agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'endemà, s'atura el reflux, s'adicionen 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es deixa refredar fins a temperatura ambient. Seguidament, es realitzen tres rentats de 10 ml d'una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub>, i dos rentats més amb d'una dissolució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH en proporcions 200 a 1 com a eluent (R<sub>f</sub> = 0.21). Per últim es dissol l'oli obtingut en la mínima quantitat de pentà calent i deixant-lo refredar dins del congelador. S'obtenen 100 mg d'un sòlid blanc (producte **28**) amb un rendiment del 51%.

**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- ✚ **P. f.:** 55 ± 2 (Pentà).
- ✚ **[α]<sub>D</sub>:** + 10.7 (c 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **IR:** 3327.7, 2916.0, 2848.6, 1715.0, 1644.2, 1543.8, 1365.6, 1152.6
- ✚ **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.90 (t, 3H, H<sub>12</sub>'), 1.28 (a.c., 16H, H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>', H<sub>6</sub>', H<sub>7</sub>', H<sub>8</sub>', H<sub>9</sub>', H<sub>10</sub>', H<sub>11</sub>'), 1.51 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.64 (m, 2H, H<sub>3</sub>'), 1.75 (a.c., 1H, H<sub>3</sub>), 2.07 (a.c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.18 (a.c., 3H, H<sub>2</sub>', H<sub>4</sub>), 2.80 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.19 (a.c., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 3.56 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 6.10 (s. a., 1H, NH-C=O).
- ✚ **RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.6 (C<sub>12</sub>'), 21.7 – 32.9 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>', C<sub>3</sub>', C<sub>4</sub>', C<sub>5</sub>', C<sub>6</sub>', C<sub>7</sub>', C<sub>8</sub>', C<sub>9</sub>', C<sub>11</sub>'), 28.7 (C<sub>Boc</sub>), 37.6 – 38.2 (C<sub>2</sub>', C<sub>2</sub>), 41.5 – 41.8 (C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>), 81.5 (C<sub>7</sub>), 173.4 (C<sub>1</sub>'). 174.4 (C<sub>6</sub>),
- ✚ **EMAR:** [C<sub>22</sub> H<sub>41</sub> N O<sub>3</sub>] Teòric: 390.2979, Experimental: 390.2981

**Àcid 2-dodecanamidometil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic (29)**



En un baló de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 90 mg (0.2 mmol) de **28**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre, 0.25 ml (13 eq., 3.8 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 0.10 ml (2.5 eq., 0.6 mmol) de trietilsilà. Posteriorment es canvia el sèptum per un tap de vidre i es deixa reaccionat durant una nit. Transcorregut aquest temps, es rotavapora fins a sequedat i es liofilitza la mostra per tal d'obtenir 74 mg (0.2 mmol) d'un sòlid blanc, el qual correspon a l'àcid **29**, amb un rendiment quantitatiu.

**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- ✚ **P. f.:** 48 ± 2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **[α]<sub>D</sub>:** + 19.0 (c 1.10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **IR:** 3309.7, 2919.8, 2850.5, 1739.6, 1702.9, 1652.8, 1543.4, 1174.3, 703.3
- ✚ **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.90 (t, 3H, H<sub>12</sub>', J=6.8 Hz), 1.27 (a.c., 16H, H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>', H<sub>6</sub>', H<sub>7</sub>', H<sub>8</sub>', H<sub>9</sub>', H<sub>10</sub>', H<sub>3</sub>'), 1.61 (m, 2H, H<sub>3</sub>'), 1.81 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.12 (a.c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.21 (t., 2H, H<sub>2</sub>', J=6.7 Hz), 2.35 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.90 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.29 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.46 (a.c., 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>1</sub>), 6.36 (s. a., 1H, NH-C=O), 7.61 (s. a., 1H, HO-C=O).
- ✚ **RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.5 (C<sub>12</sub>'), 20.3 (C<sub>3</sub>), 23.1 (C<sub>4</sub>), 26.2 – 32.3 (C<sub>3</sub>', C<sub>4</sub>', C<sub>5</sub>', C<sub>6</sub>', C<sub>7</sub>', C<sub>8</sub>', C<sub>9</sub>', C<sub>10</sub>', C<sub>11</sub>'), 37.0 (C<sub>2</sub>'), 38.0 (C<sub>2</sub>), 40.68 (C<sub>5</sub>), 41.7 (C<sub>1</sub>), 176.0 (C<sub>1</sub>'), 176.6 (C<sub>6</sub>).
- ✚ **EMAR:** [C<sub>18</sub> H<sub>33</sub> N O<sub>3</sub>] Pendent de determinar.

## 6.- Annex

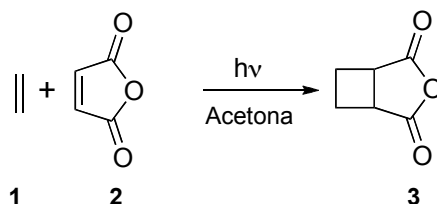


## 6. Annex

### 6.1. Rutes prèviament descrites al grup de recerca

6.1.1 Ruta per a l'obtenció de l'àcid 2-metoxycarbonil-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic (5) a partir de l'etilè (1) i de l'anhidrid maleic (2).

#### Anhidrid ciclobutan-1,2-dicarboxílic (3)



En un reactor de vidre pyrex de 1000 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.5 g (15.3 mmol) d'anhidrid maleic en 500 ml d'acetona. Es refreda el reactor posant-lo en un bany de metanol a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  i fent circular metanol a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a través de la camisa de refrigeració. Quan el metanol que circula per la camisa del reactor arriba a la temperatura esmentada anteriorment, es satura el sistema bombollejant etilè durant 10 minuts. Seguidament s'irradia el sistema durant 20 minuts procurant que la temperatura del metanol no superi els  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Quan han transcorregut els 20 minuts, s'apaga la làmpada de mercuri i es deixa refredar el reactor fins a la temperatura inicial. Seguidament es torna a repetir el procediment de bombolleig i s'irradia durant 45 minuts. Transcorregut aquest temps, es deixa refredar el sistema i s'addiciona 1.5 g (15.3 mmol) més d'anhidrid maleic. Es torna a repetir el mateixos procediments de bombolleig i radiació, els quals s'han explicat anteriorment. Quan s'ha realitzat la segona radiació de 45 minuts, es deixa que el reactor agafi temperatura ambient, es transvasa la dissolució en un baló i s'evapora el dissolvent fins a sequedat.

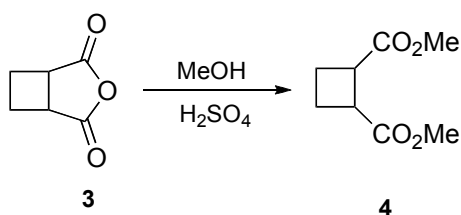
Finalment s'obtenen 3.85 g (30.5 mmol) de producte 3 (rendiment quantitatiu), com a sòlid blanc.

#### Dades espectroscòpiques:

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2.35 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.74 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.52 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963.

**Ciclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil (4)**

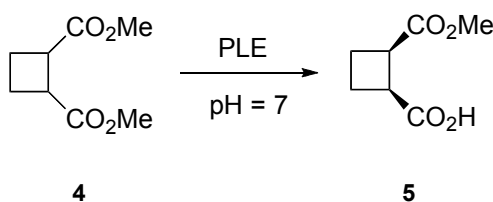
En un baló de 250 ml de capacitat es dissolen 3.85 g (30.5 mmol) de **3** en 100 ml de metanol. Seguidament s'afegeixen 2 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant tota la nit. Transcorregut el temps de reacció, s'evaporen 80 ml de MeOH i s'addicionen 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidament es fan tres rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 ml) i dos rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 50 ml). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora el dissolvent fins a sequedat. El cru de reacció es purifica per destil·lació de pas curt a 150 °C i a 30 mmHg per tal d'obtenir 4.52 g (26.3 mmol) d'un oli incolor (producte **4**) amb un rendiment del 82%.

**Dades espectroscòpiques:**

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2.19 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.10 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.31 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.58 (s, 6H, Me).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963.

**Àcid 2-metoxicarbonil-(1S, 2R)-ciclobutan-1-carboxílic (5)**

En un erlenmeyer de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 3.6 g (21 mmol) de **4**, en 250 ml d'una solució tampó preparada a partir de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1 M a  $\text{pH} = 7$  i s'addicionen 98 mg de *Pig Liver Esterase*. Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 7 hores i es van controlant el pH de la solució amb un pH-metre mantenint-ho neutre mitjançant l'addició d'una solució aquosa bàsica de  $\text{NaOH}$  1 M. Un cop transcorregut el temps de reacció s'acidifica la fase aquosa amb  $\text{HCl}$  2 M fins a  $\text{pH}=2$  i es fan extraccions amb acetat d'etil (4 x 100 ml). Finalment s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora el

dissolvent fins sequedat per tal d'obtenir 3.2 g de l'hemièster **5** amb rendiment quantitatiu i un excés enantiomèric del 97%.

#### Dades espectroscòpiques:

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2.23 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.41 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.43 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.69 (s, 3H, Me).

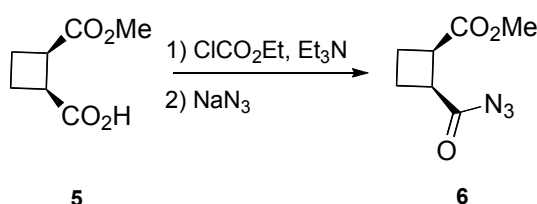
Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963.

**6.1.2 Ruta per a l'obtenció del 2-benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**7**) i del 2-*tert*-butiloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**15**) a partir del producte (**5**).**

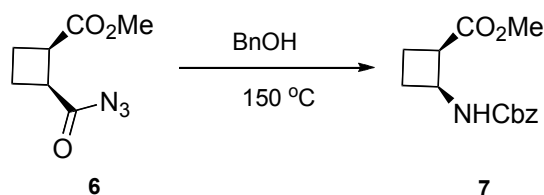
#### 2-Benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**7**)

##### 1<sup>er</sup> pas: Formació de l'acil azida



En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 1.5 g (9.5 mmol) de **5** i es posen sota atmosfera de nitrogen. A continuació, es dissolen en 90 ml d'acetona anhidra, s'hi addicionen 1.20 ml (1.3 eq., 12.3 mmol) de cloroformiat d'etil i 1.73 ml (1.3 eq., 12.3 mmol) de trietilamina i es deixa agitant a uns 0 °C durant 30 minuts. Posteriorment, s'hi addicionen 1.46 g (2.5 eq., 23.7 mmol) de  $\text{NaN}_3$ , dissolts prèviament en 45 ml d'aigua, i es deixa agitant a temperatura ambient durant dues hores més. Transcorregut el temps de reacció, s'afegeixen 55 ml d'aigua i es realitzen tres extraccions de 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent procurant no fer-ho a sequedat, ja que les acilazides són productes potencialment explosius, per tal d'obtenir l'acilazida **6**.

## 2<sup>on</sup> pas: Formació del 2-benziloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (7)



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissol l'acilazida **6** obtinguda en al pas anterior en 90 ml de toluè anhidre, s'hi addicionen 2.58 ml (2.6 eq., 24.6 mmol) d'alcohol benzílic, s'escalfa fins a 150 °C i es deixa en reflux durant tota la nit. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent fins a sequedat i el líquid marronós es destil·la a 120 °C i 30 mmHg per tal de treure l'excés d'alcohol benzílic. Una altra manera d'eliminar l'excés d'alcohol benzílic és liofilitzar la mostra. Finalment, el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 6 a 1 com a eluent ( $R_F=0.21$ ), obtenint 1.62 g (6.2 mmol) de **8** amb un 65% de rendiment.

### Dades espectroscòpiques:

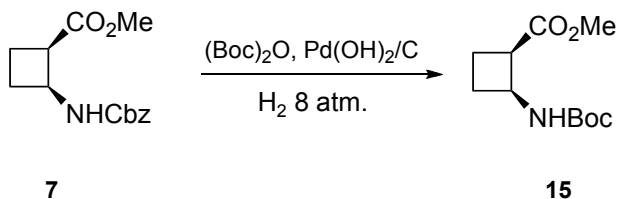
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.97 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 2.18 - 2.43 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 3.39 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, Me), 4.46 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.64 (s. a., 1H, NHCbz), 7.34 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

M. Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3569.

## 2-*tert*-Butiloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (15)

### Mètode A

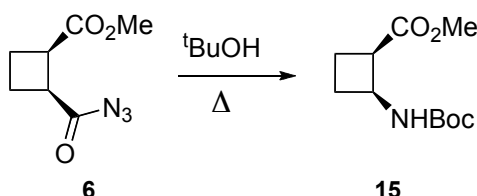


En un recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.5 g ( 5.7 mmol) de **7** en la mínima quantitat d'acetat d'etil. Seguidament s'afegeixen 2.7 ml (2 eq., 11.4 mmol) de dicarbonat de *tert*-butil i 300 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 % en pes). Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 12 hores a 8 atm de pressió d'hidrogen.



Passat aquest temps, es filtra el cru de reacció a través de celite® i es renta amb força quantitat d'acetat d'etil. Tot seguit s'evapora el solvent fins a sequedat i s'obté un sòlid blanc. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 6 a 1 com a eluent ( $R_F=0.23$ ). S'obtenen 0.93 g d'un sòlid blanc que s'identifica com a **15**, amb un 76% de rendiment.

### Mètode B



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissol sota una atmosfera inerta l'acilazida obtinguda a partir de 1.5 g (9.5 mmol) de **5**, en 55 ml de *tert*-butanol. El sistema s'escalfa fins a 100 °C i es deixa en reflux durant tota la nit. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent fins a sequedat i el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 4 a 1 com a eluent ( $R_F=0.32$ ), obtenint 1.3 g (5.7 mmol) de **15** amb un 60% de rendiment.

### Dades espectroscòpiques:

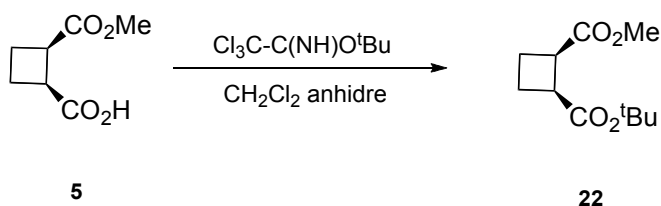
✚ **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.38 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.87-1.97 (a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.25 (a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.35 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.67 (s, 3H, Me), 4.41 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.33 (s.a., 1H,  $\text{NHBOC}$ ).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7693.

### 6.1.3 Ruta per a l'obtenció de l'àcid 2-*tert*-butoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**23**) a partir del producte (**5**).

#### 1-*tert*-Butil-2-metil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1,2-carboxílic (**22**)



En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 1.60 g (10.1 mmol) d'hemiester **5**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen, s'hi addicionen 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i 3.6 ml (2 eq., 20.2 mmol) de 2,2,2-tricloroacetimidat de *tert*-butil, i es deixa reaccionant tota la nit. L'endemà s'atura la reacció, s'evapora el dissolvent fins a sequedat i el cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 3 a 1 com a eluent (R<sub>f</sub>=0.29). S'obtenen 3.12 g (14.6 mmol) de producte **22** amb un rendiment del 73%.

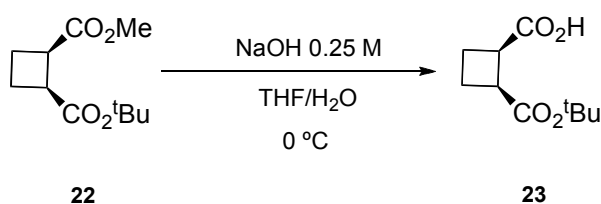
#### Dades espectroscòpiques:

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.43 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 2.16 (c.a., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.35 (c.a., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.32 (c.a., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OMe).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

Izquierdo, S; Martín-Vilà M.; Moglioni, A. G.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2403-2405.

#### Àcid 2-*tert*-butoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**23**)



En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.5 g (7 mmol) de **22** en 40 ml de THF/H<sub>2</sub>O amb una relació de 1 a 10. A continuació es posa el baló en un bany de gel i es deixa agitant durant 3 hores. Transcorregut aquest temps, s'acidifica la dissolució amb HCl 1 M fins a pH 2, i es realitza quatre extraccions amb 80 ml d'acetat d'etil cadascuna. S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> i s'evapora el dissolvent fins a sequedat per obtenir 1.33 g (6.7 mmol) d'un oli de color groc, el qual s'identifica com l'àcid **23**, amb un rendiment quantitatiu.

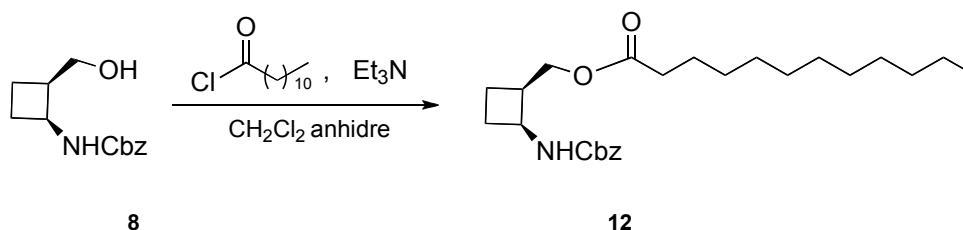
#### Dades espectroscòpiques:

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.46 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 2.22 (c.a., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.38 (c.a., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.38 (c.a., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

Izquierdo, S; Martín-Vilà M.; Moglioni, A. G.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2403-2405.

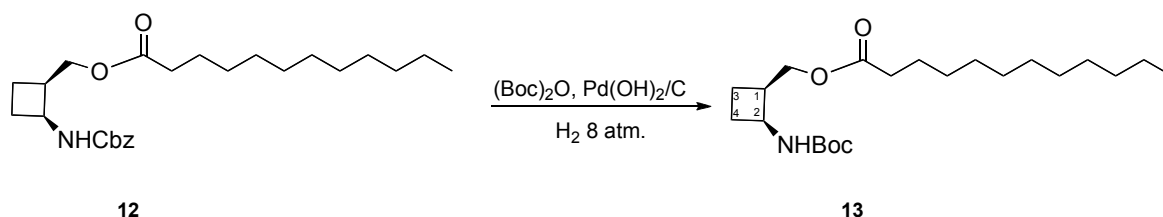
## 6.1.5 Ruta alternativa per a la síntesi del producte (13) a partir del producte (8).

Dodecanoat de 2-benziloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-metil (12)

En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'hi addicionen 300 mg (1.3 mmol) d'alcohol **8**. A continuació es posa el baló sota atmosfera de nitrogen i s'hi addicionen 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre, 0.27 ml (1.5 eq., 1.9 mmol) de trietilamina i 0.36 ml (1.2 eq., 1.5 mmol) de clorur de dodecanoil. S'escalfa la solució fins a temperatura de reflux i es deixa refluïnt tota la nit. L'endemà, s'atura el reflux i es deixa refredar fins a temperatura ambient. Seguidament, es realitzen tres rentats de 10 ml d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , i dos rentats més amb d'una solució saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al dissolvent fins a sequedat. El cru de reacció es cromatografia amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a eluent, i s'obtenen 645 mg (1.7 mmol) de **12** amb un rendiment del 60%.

**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- ✚ **P. f.:**  $10 \pm 2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- ✚  **$[\alpha]_D$ :** -53.6 (c 1.07,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- ✚ **IR:** 3329.1, 2922.7, 2852.8, 1729.0, 1530.8, 1465.8, 1256.2, 632.8
- ✚ **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $\text{H}_{12}'$ ,  $J=6.8$  Hz), 1.27 (a.c., 16H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_6'$ ,  $\text{H}_7'$ ,  $\text{H}_8'$ ,  $\text{H}_9'$ ,  $\text{H}_{10}'$ ,  $\text{H}_{11}'$ ), 1.61 (a.c., 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3'$ ), 1.96 (a.c., 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.28 (a.c., 3H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.83 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.15 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.39 (a.c., 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_1$ ) 5.10 (a.c., 3H,  $\text{NHCbz}$ ,  $\text{H}_7$ ), 7.34 (m, 5H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ).
- ✚ **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.8 ( $\text{C}_{12}'$ ), 17.6 ( $\text{C}_4$ ), 22.4 – 29.4 ( $\text{C}_3'$ ,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{C}_5'$ ,  $\text{C}_6'$ ,  $\text{C}_7'$ ,  $\text{C}_8'$ ,  $\text{C}_9'$ ,  $\text{C}_{11}'$ ), 31.6 ( $\text{C}_3$ ), 34.1 ( $\text{C}_2'$ ), 38.6 ( $\text{C}_1$ ), 46.2 ( $\text{C}_2$ ), 63.3 ( $\text{C}_5$ ), 66.4 ( $\text{C}_6$ ), 113.8 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 136.2 ( $\text{C}_8$ ), 155.2 ( $\text{C}_6$ ), 173.6 ( $\text{C}_1'$ ).
- ✚ **EMAR:** [ $\text{C}_{25} \text{H}_{39} \text{N O}_4$ ] Teòric: 440.2771, Experimental: 440.2771.

Dodecanoat de 2-*tert*-butiloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-metil (**13**).

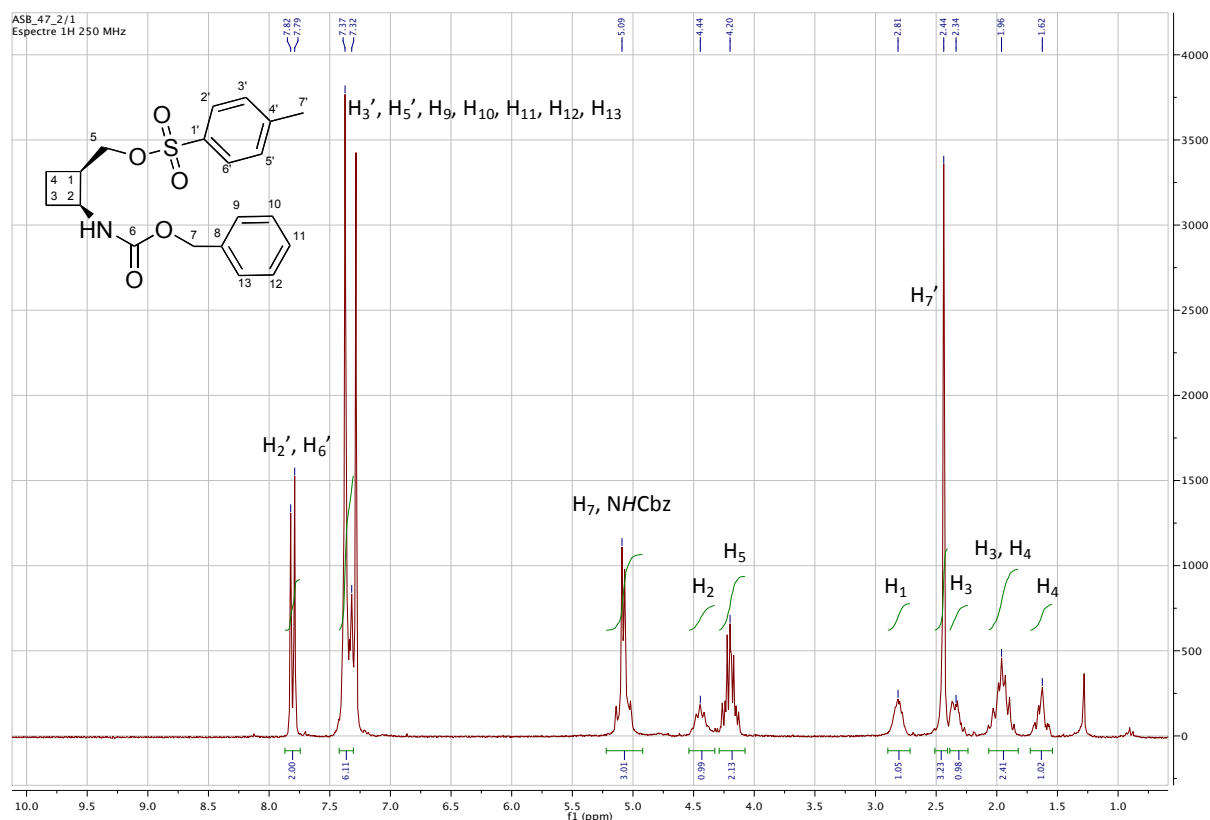
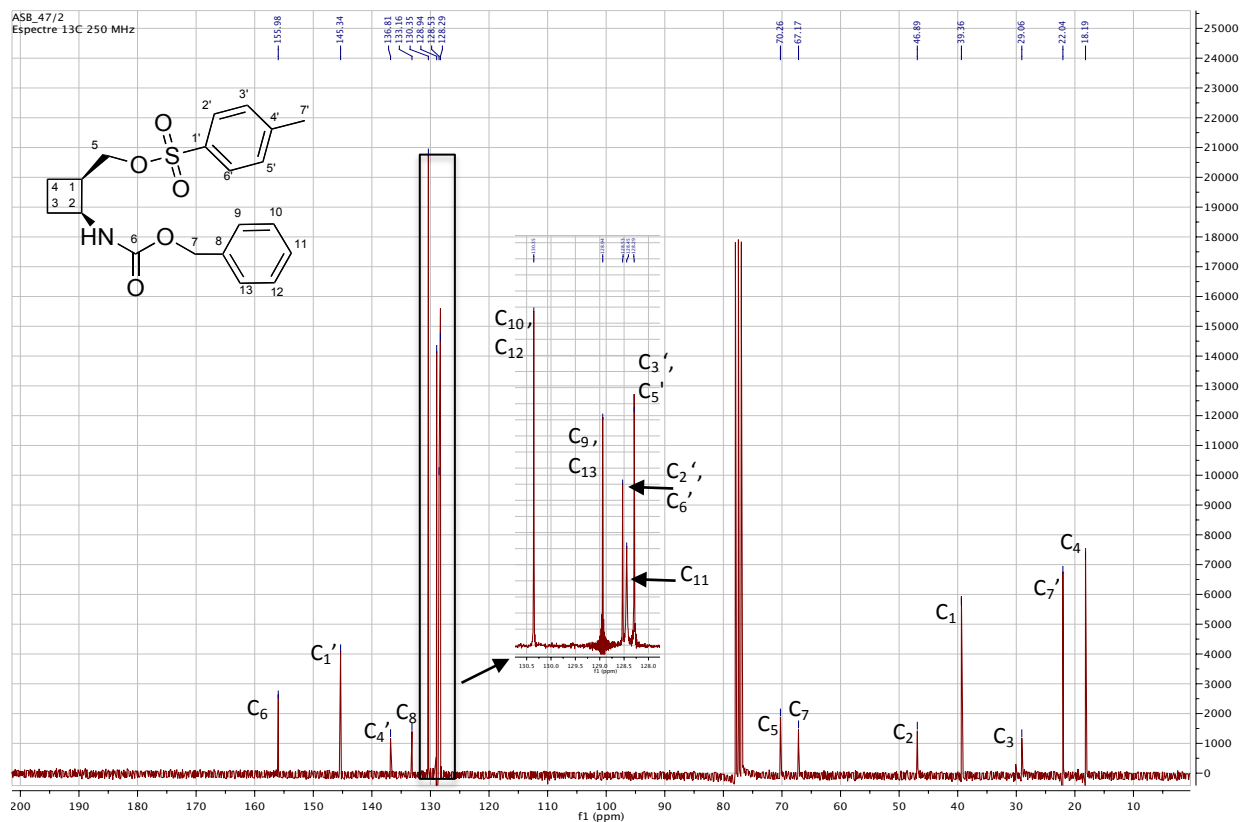
En un recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica es dissolen 250 mg (0.6 mmol) de **12** en la mínima quantitat d'acetat d'etil. Seguidament s'afegeixen 0.28 ml (2 eq., 1.2 mmol) de dicarbonat de *tert*-butil i 50 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 % en pes). Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 12 hores a 8 atmosferes de pressió d'hidrogen.

Passat aquest temps, es filtra el cru de reacció a través de celite® i es renta amb força quantitat d'acetat d'etil. Tot seguit s'evapora el solvent fins a sequedat i s'obté un oli groguenc. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 4 a 1 com a eluent. S'obtenen 195 mg (0.5 mmol) d'un sòlid blanc, el qual s'identifica com a producte **13**, amb un 80% de rendiment.

**Dades físiques i espectroscòpiques:**

- ✚ **P. f.:** 45 ± 2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **[α]<sub>D</sub>:** - 63.9 (c 0.97, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- ✚ **IR:** 3364.2, 2920.9, 2849.9, 1733.2, 1683.8, 1515.2, 1275.8, 1164.0, 1009.8
- ✚ **RMN <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.87 (t, 3H, H<sub>12</sub>', J=8.4 Hz), 1.25 (a.c., 16H, H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>', H<sub>6</sub>', H<sub>7</sub>', H<sub>8</sub>', H<sub>9</sub>', H<sub>10</sub>', H<sub>11</sub>'), 1.43 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.63 (a.c., 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>'), 1.92 (a.c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.33 (a. c., 3H, H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>), 2.81 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.16 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J=13.8 Hz, J'=7.2 Hz), 4.31 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J=13.8 Hz, J'=7.2 Hz), 4.30 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.99 (s. a., 1H, NHBoc).
- ✚ **RMN <sup>13</sup>C (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.8 (C<sub>12</sub>'), 17.7 (C<sub>4</sub>), 22.2 – 31.6 (C<sub>3</sub>', C<sub>4</sub>', C<sub>5</sub>', C<sub>6</sub>', C<sub>7</sub>', C<sub>8</sub>', C<sub>9</sub>', C<sub>10</sub>', C<sub>11</sub>'), 26.6 (C<sub>4</sub>), 28.1 (C<sub>Boc</sub>), 34.1 (C<sub>2</sub>'), 38.6 (C<sub>1</sub>), 45.8 (C<sub>2</sub>), 63.4 (C<sub>5</sub>), 79.1 (C<sub>7</sub>), 154.8 (C<sub>6</sub>), 173.7 (C<sub>1</sub>').
- ✚ **EMAR:** [C<sub>22</sub> H<sub>41</sub> N O<sub>4</sub>] Teòric: 406.2928, Experimental: 406.2930

## 6.2 Espectres de RMN dels productes caracteritzats

Figura 10: Espectre de RMN  $^1H$  a 250 MHz de **9** en  $CDCl_3$ .Figura 11: Espectre de RMN  $^{13}C$  a 62.5 MHz de **9** en  $CDCl_3$ .

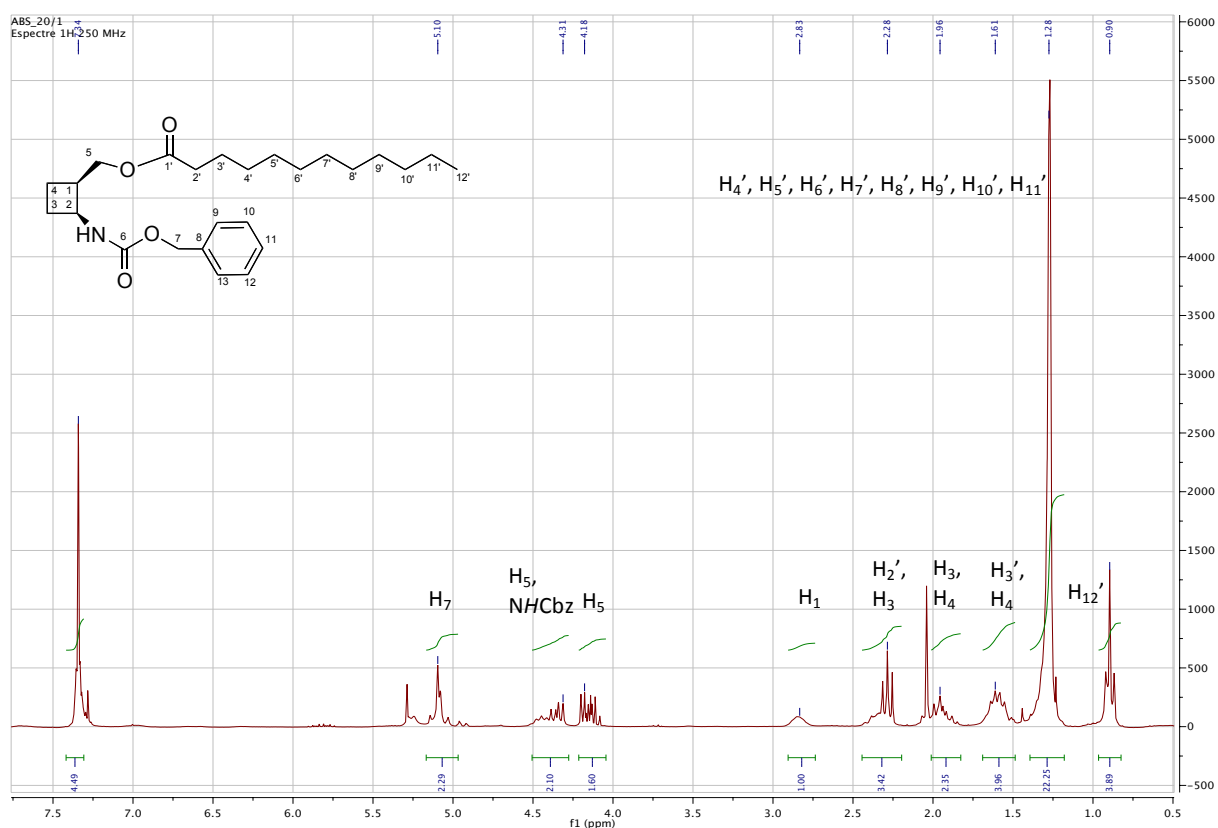


Figura 12: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **12** en  $\text{CDCl}_3$ .

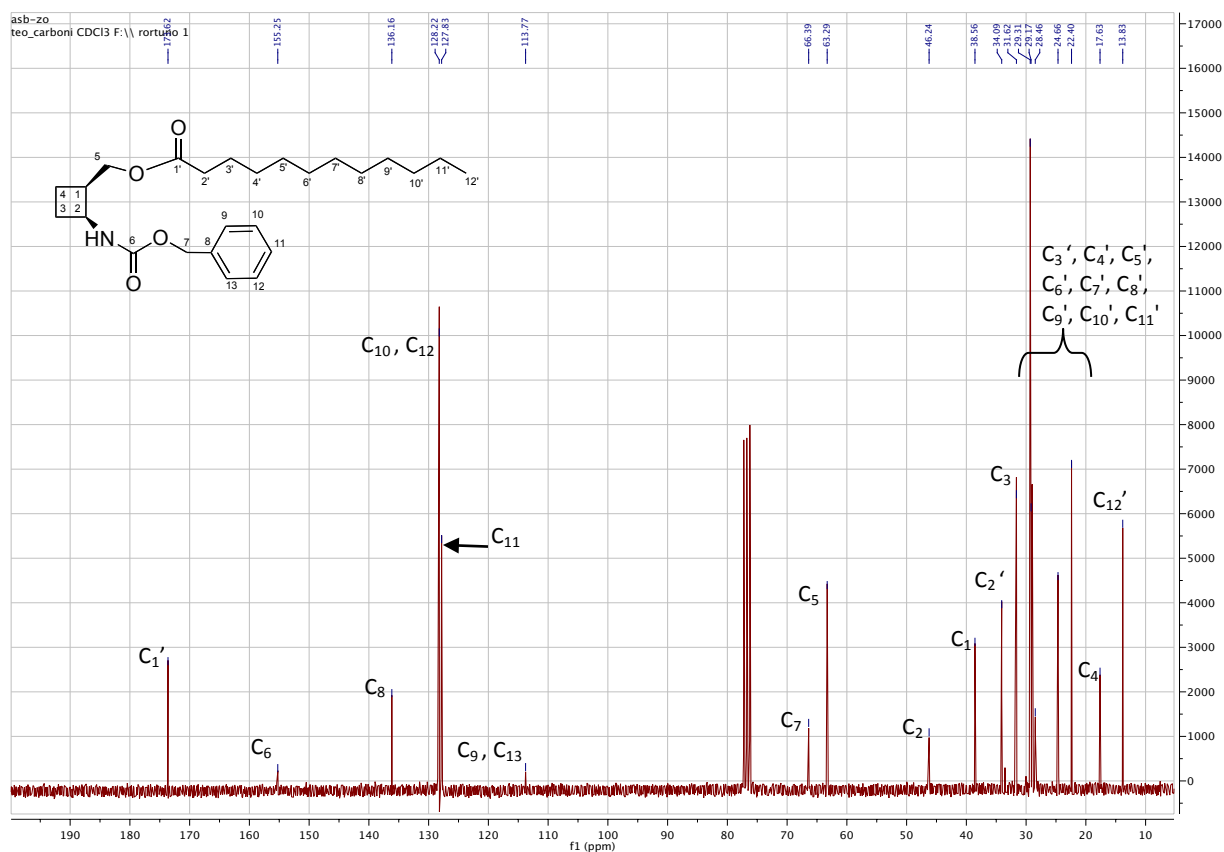
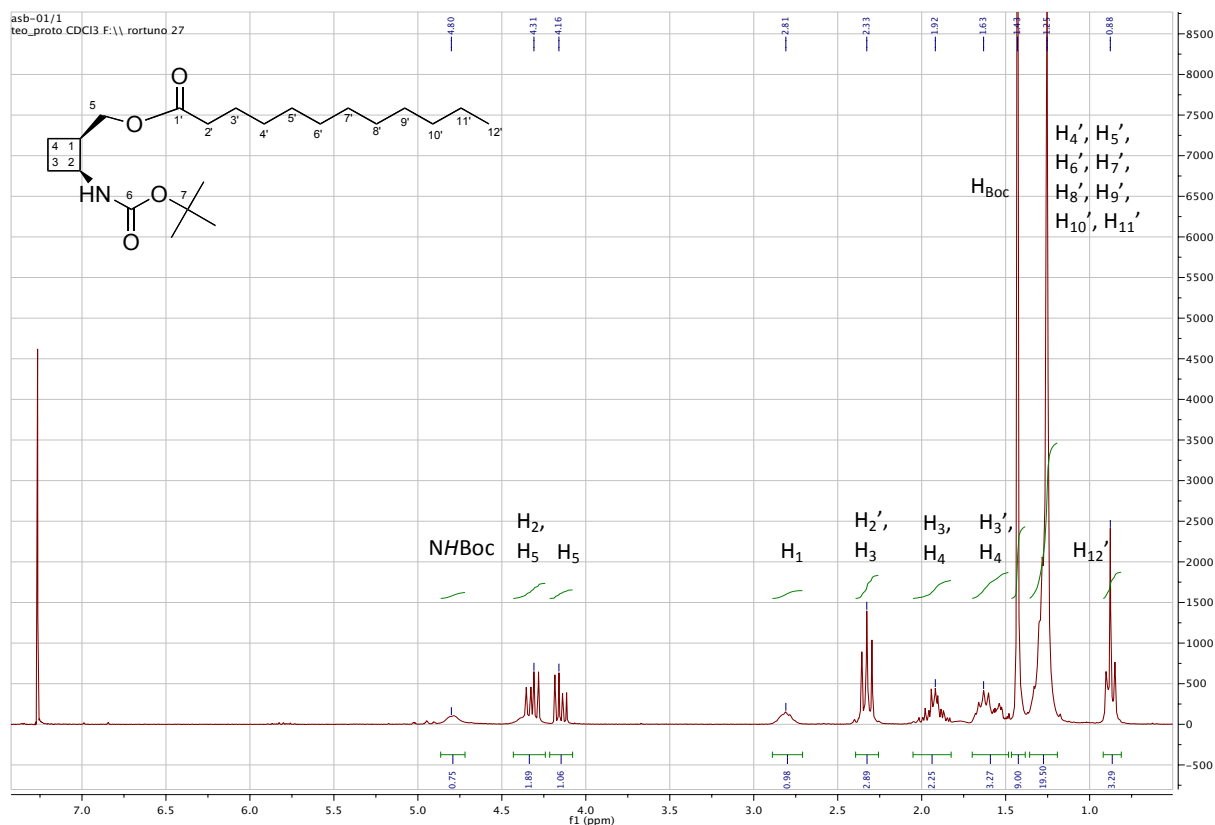
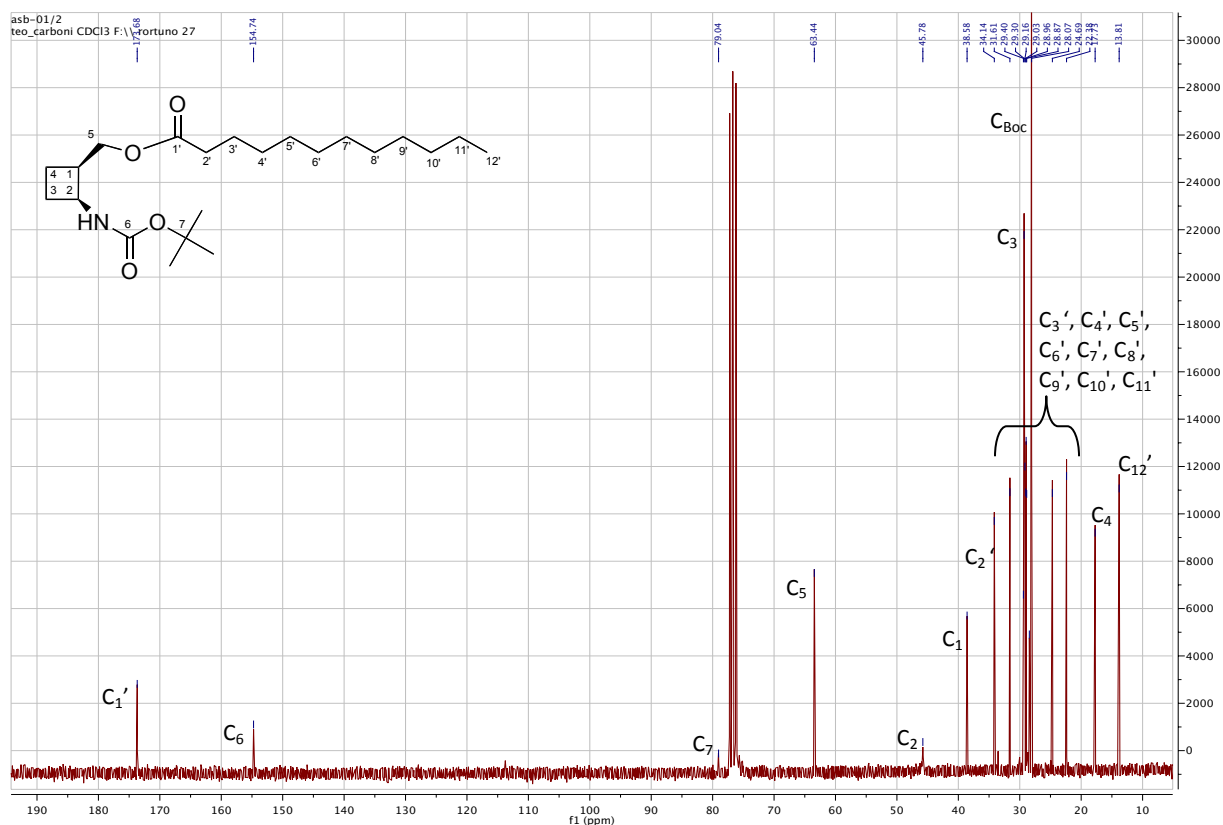


Figura 13: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **12** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 14:** Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **13** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 15:** Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **13** en  $\text{CDCl}_3$ .

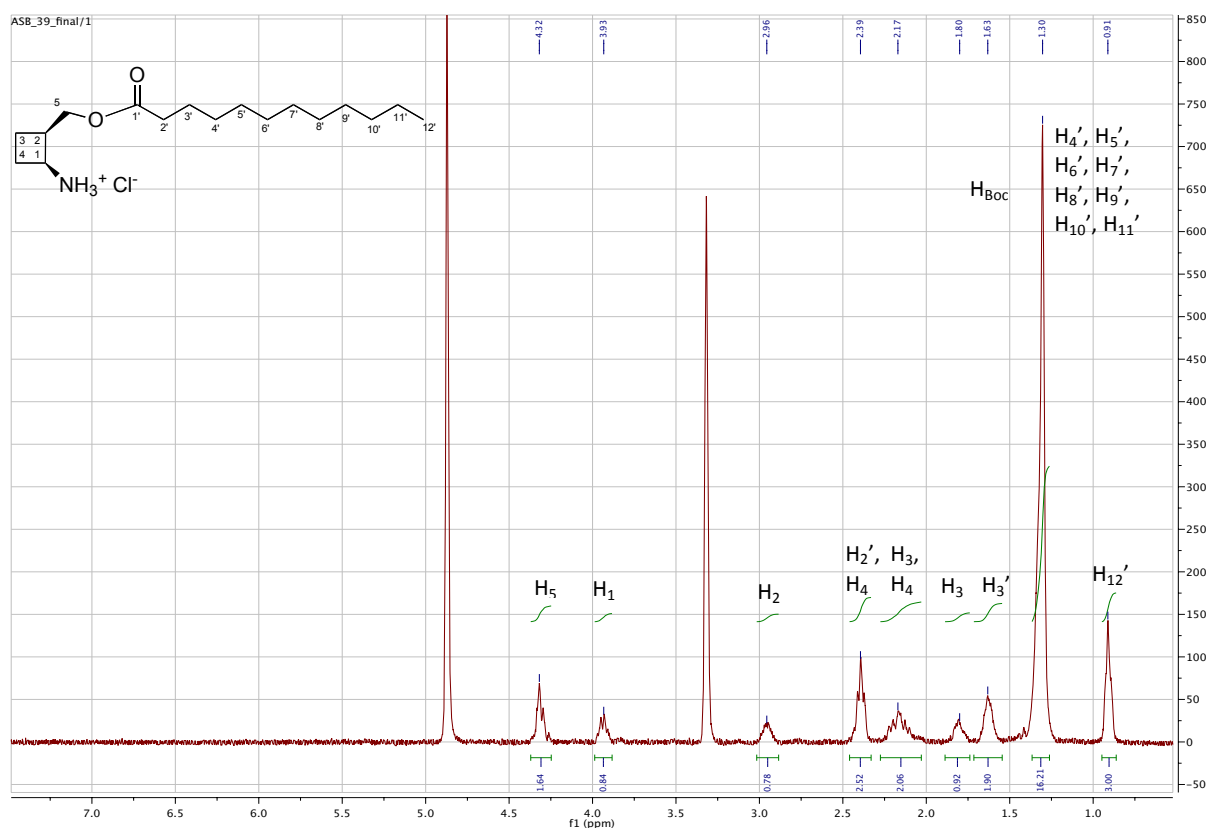


Figura 16: Spectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **14** en  $\text{MeOD-}d_4$ .

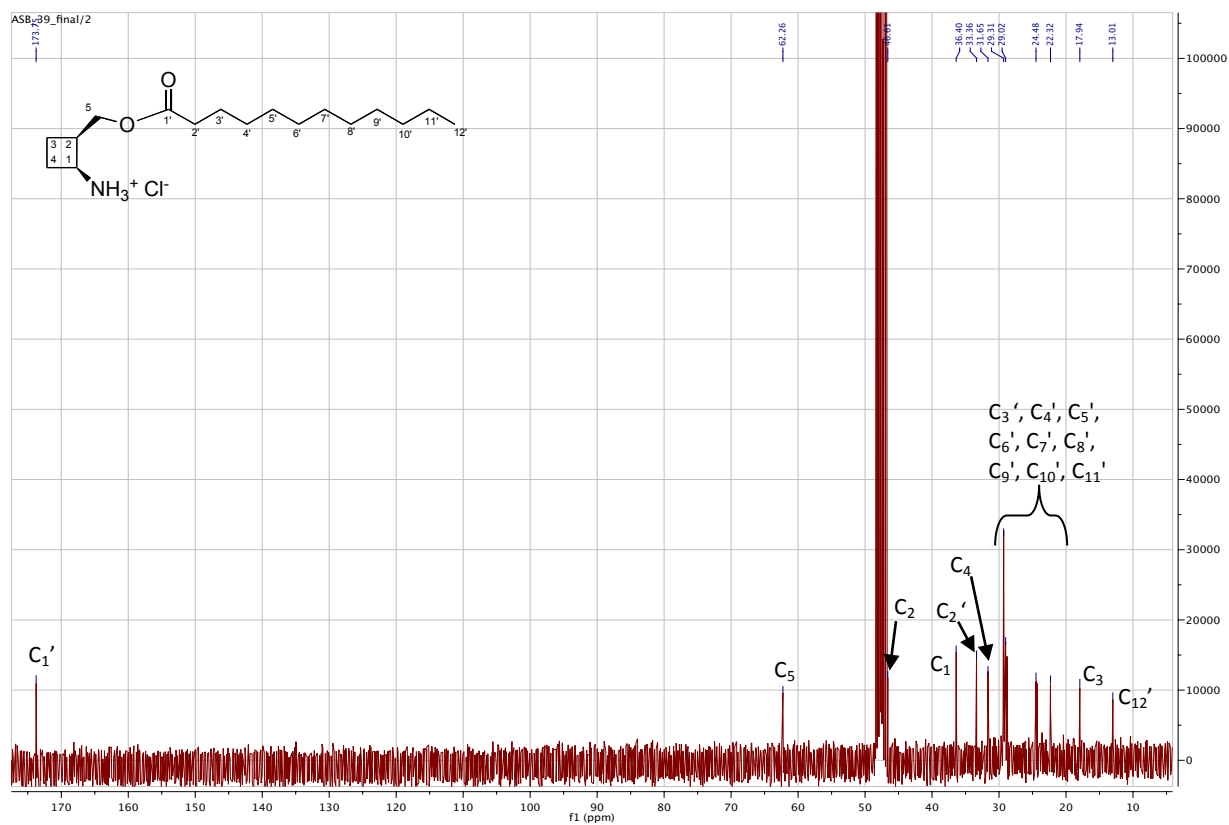


Figura 17: Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **14** en  $\text{MeOD-}d_4$ .



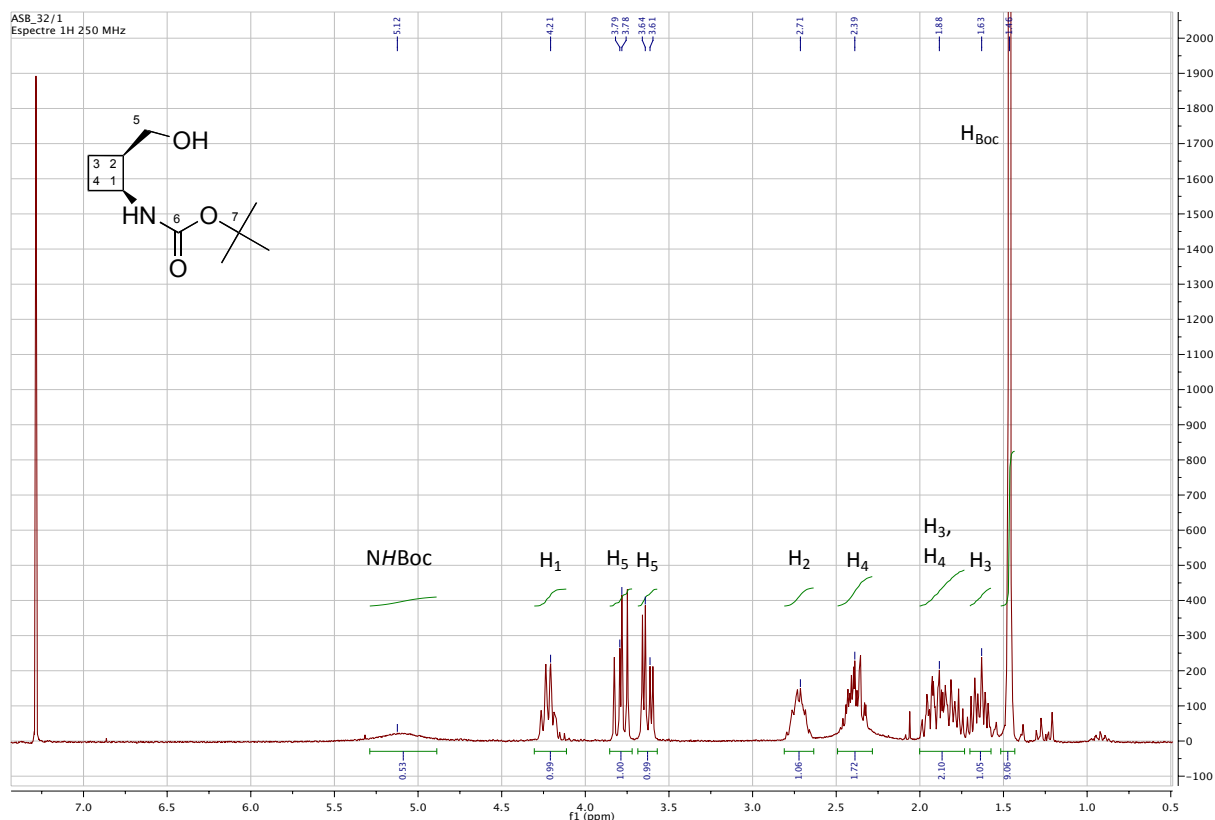


Figura 18: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **16** en  $\text{CDCl}_3$ .

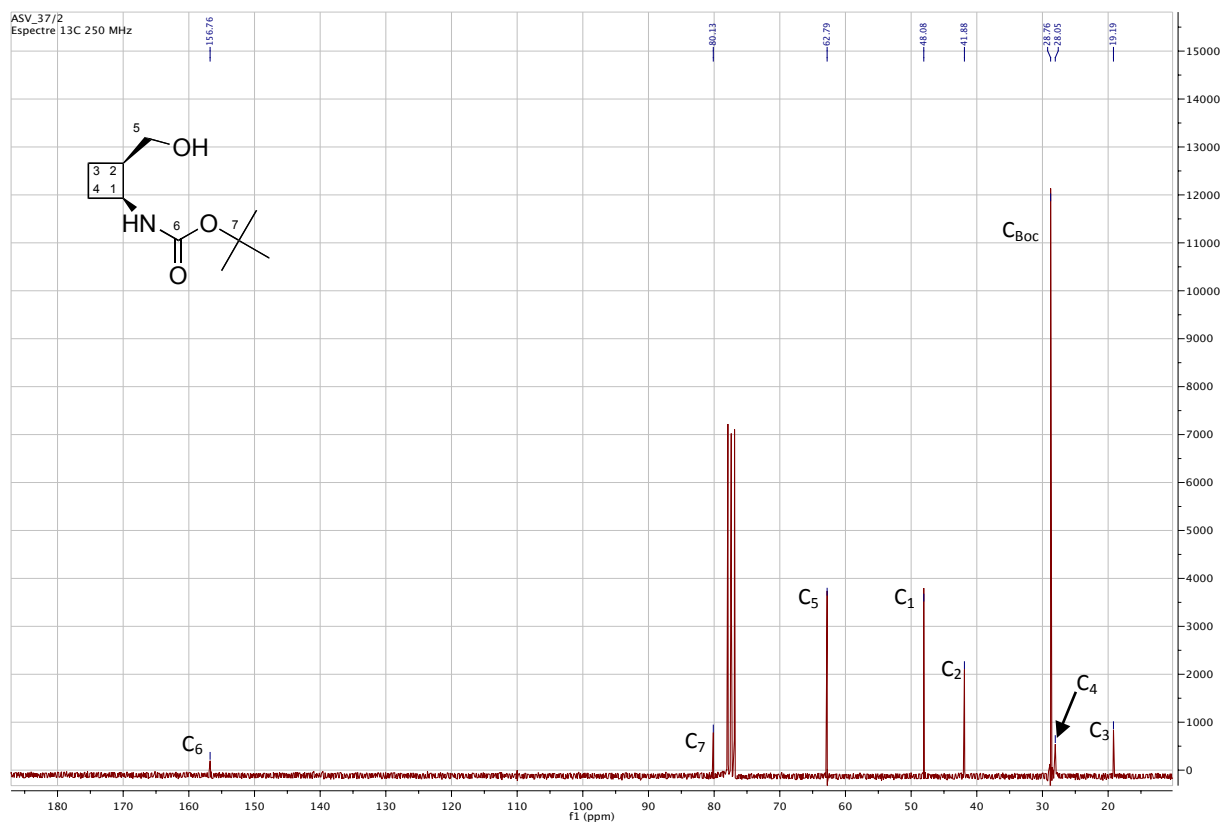
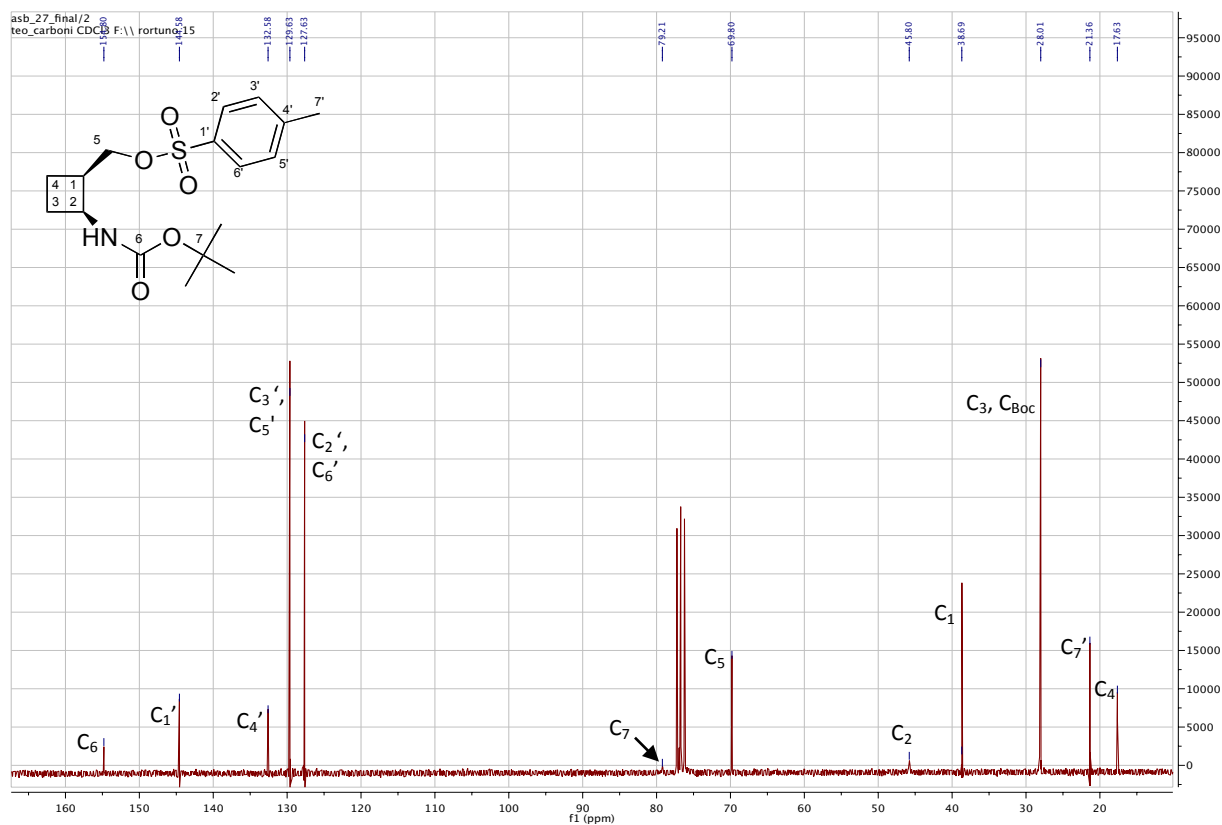
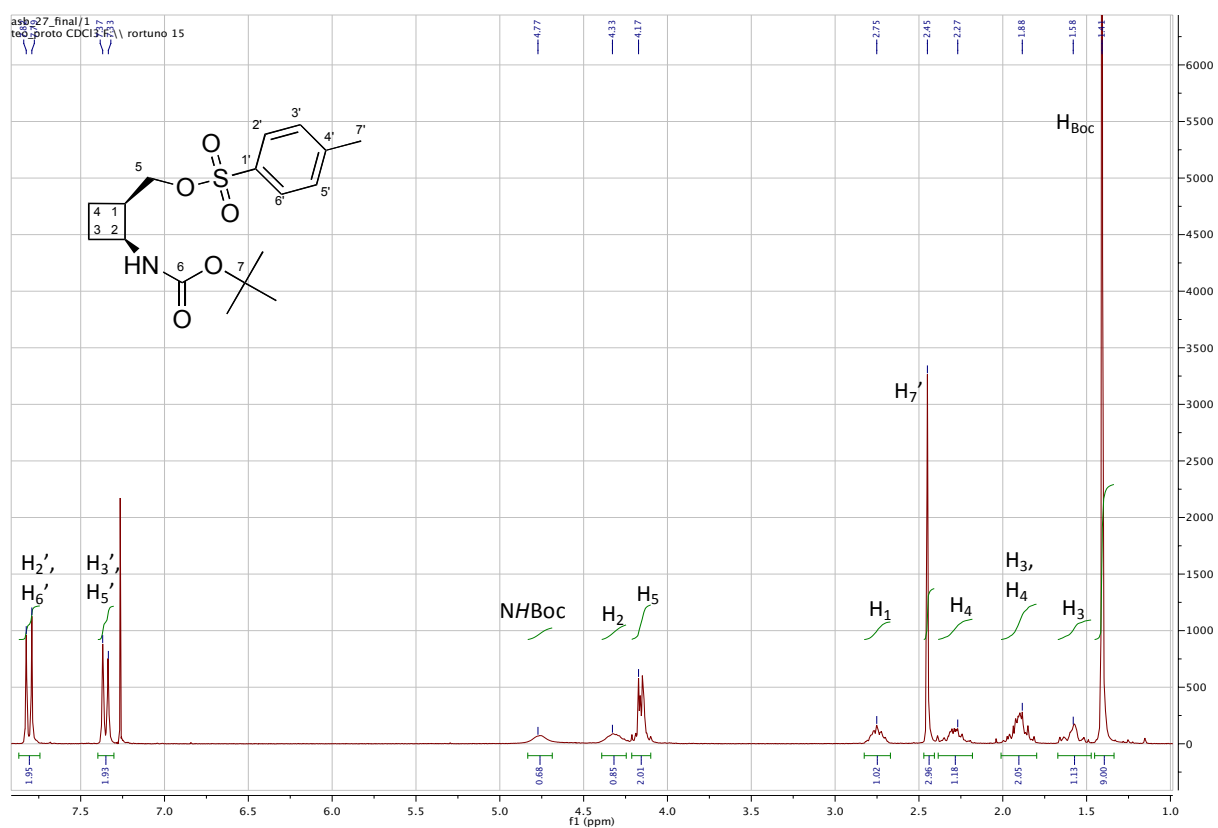


Figura 19: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **16** en  $\text{CDCl}_3$ .



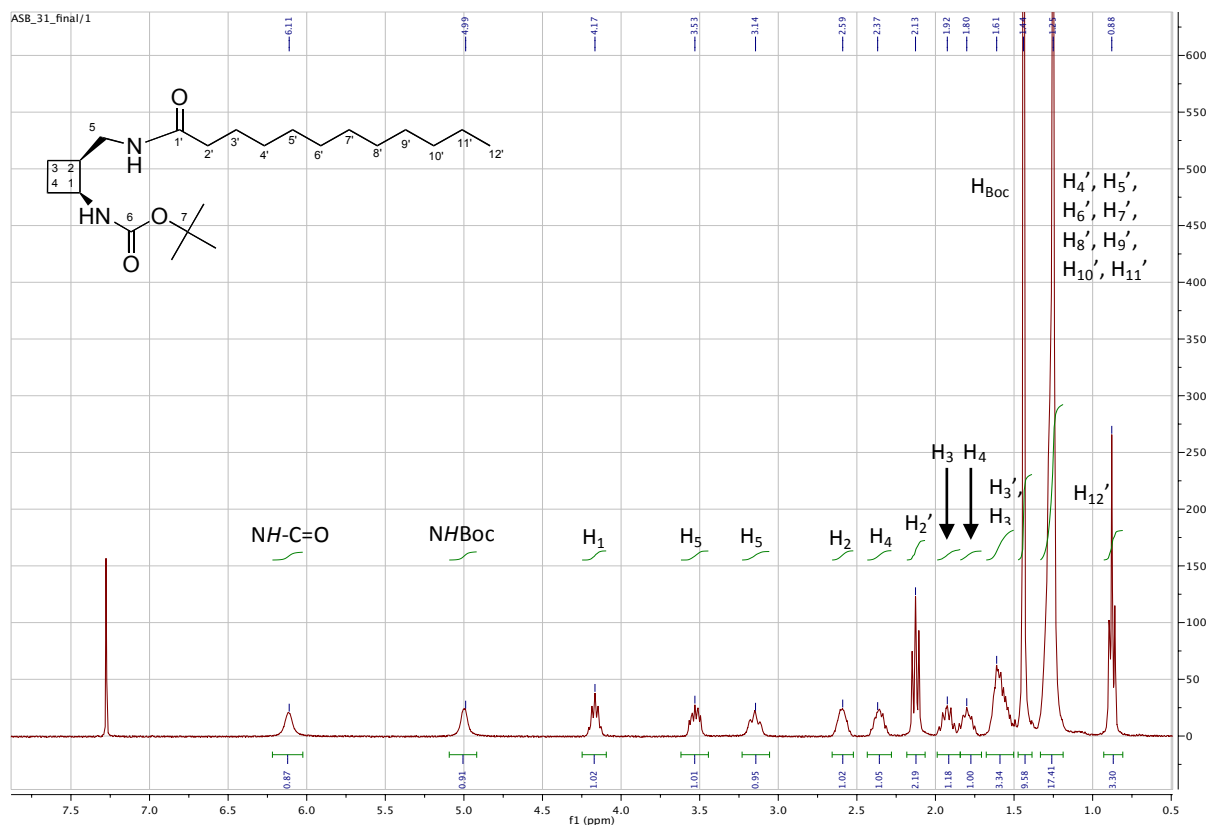


Figura 22: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **20** en  $\text{CDCl}_3$ .

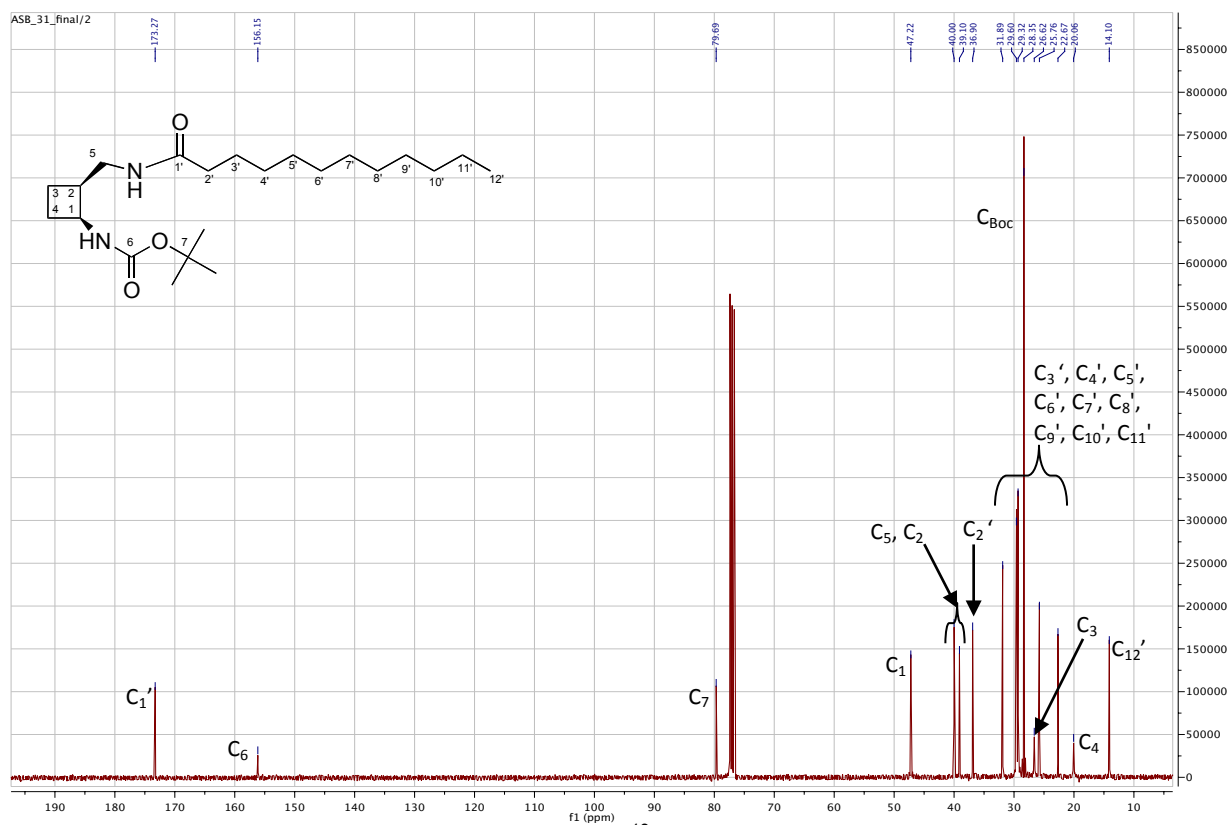


Figura 23: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **20** en  $\text{CDCl}_3$ .

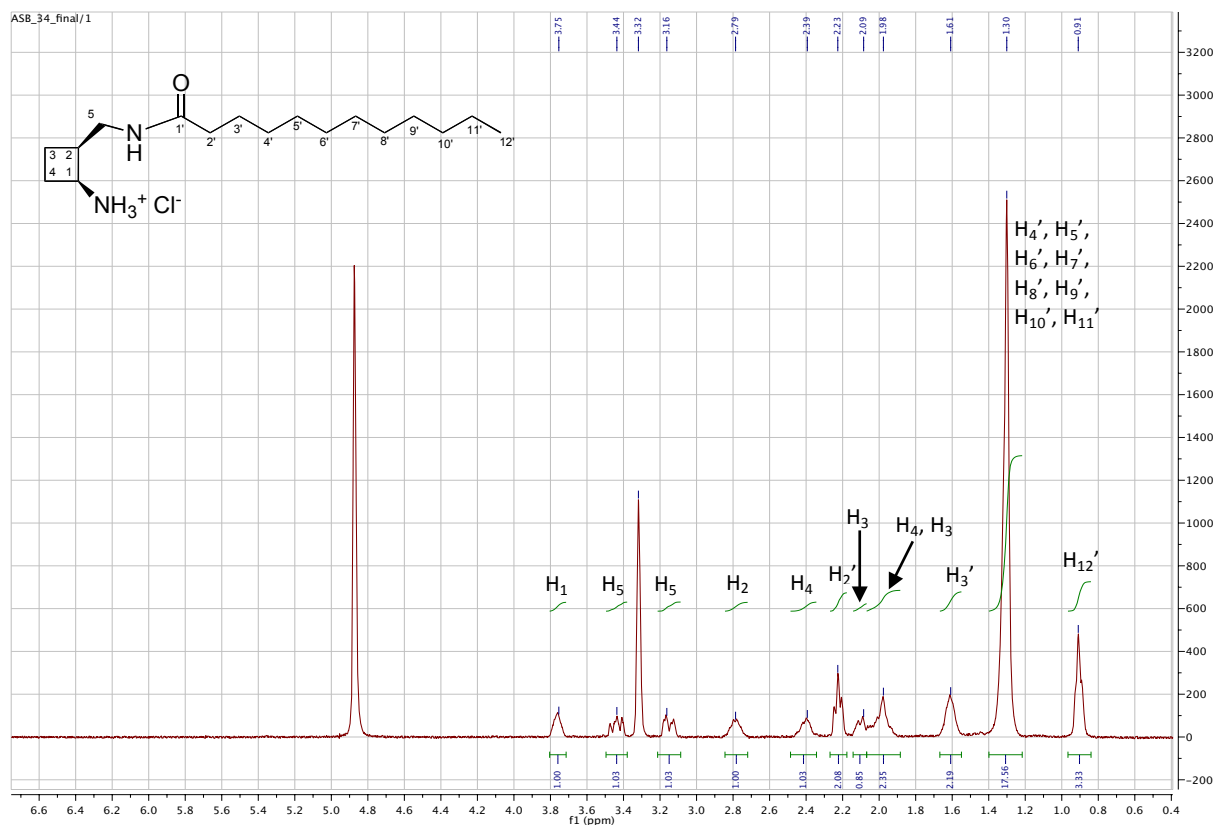


Figura 24: Spectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **21** en  $\text{MeOD-}d_4$ .

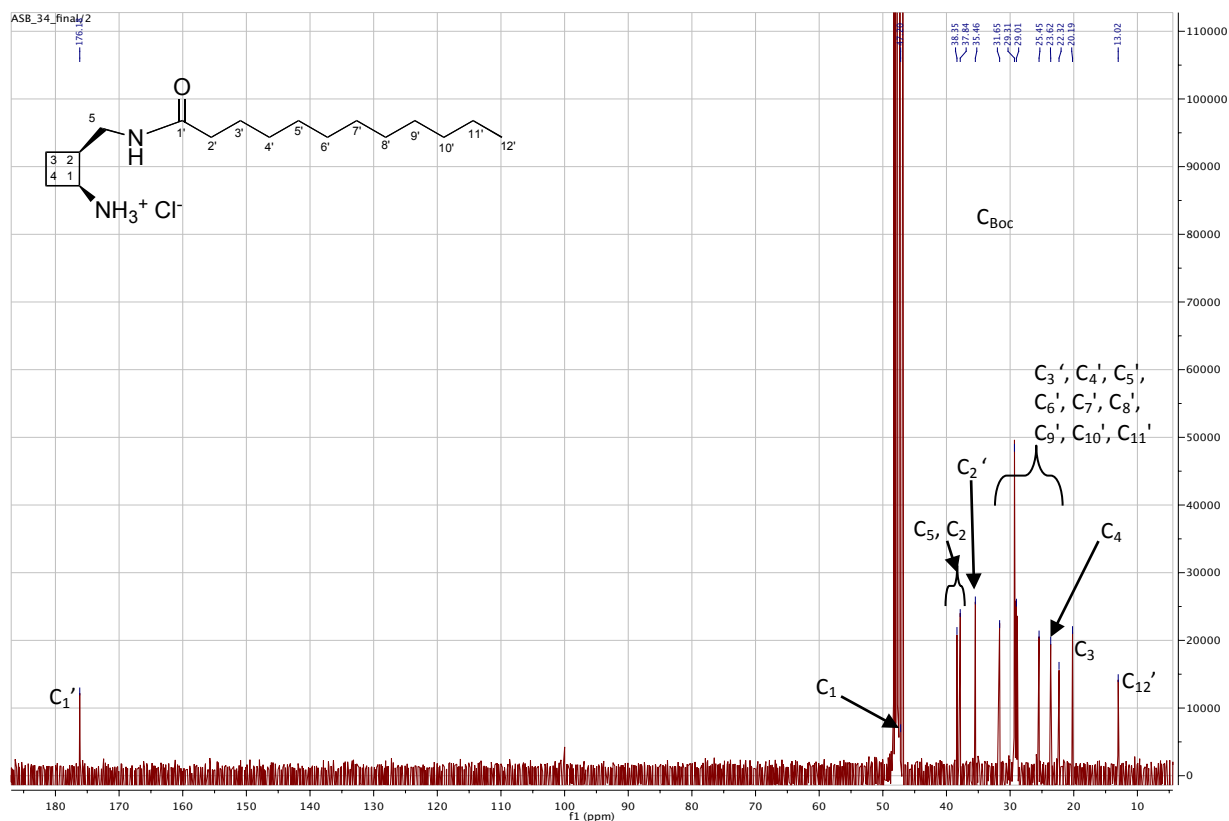


Figura 25: Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **21** en  $\text{MeOD-}d_4$ .

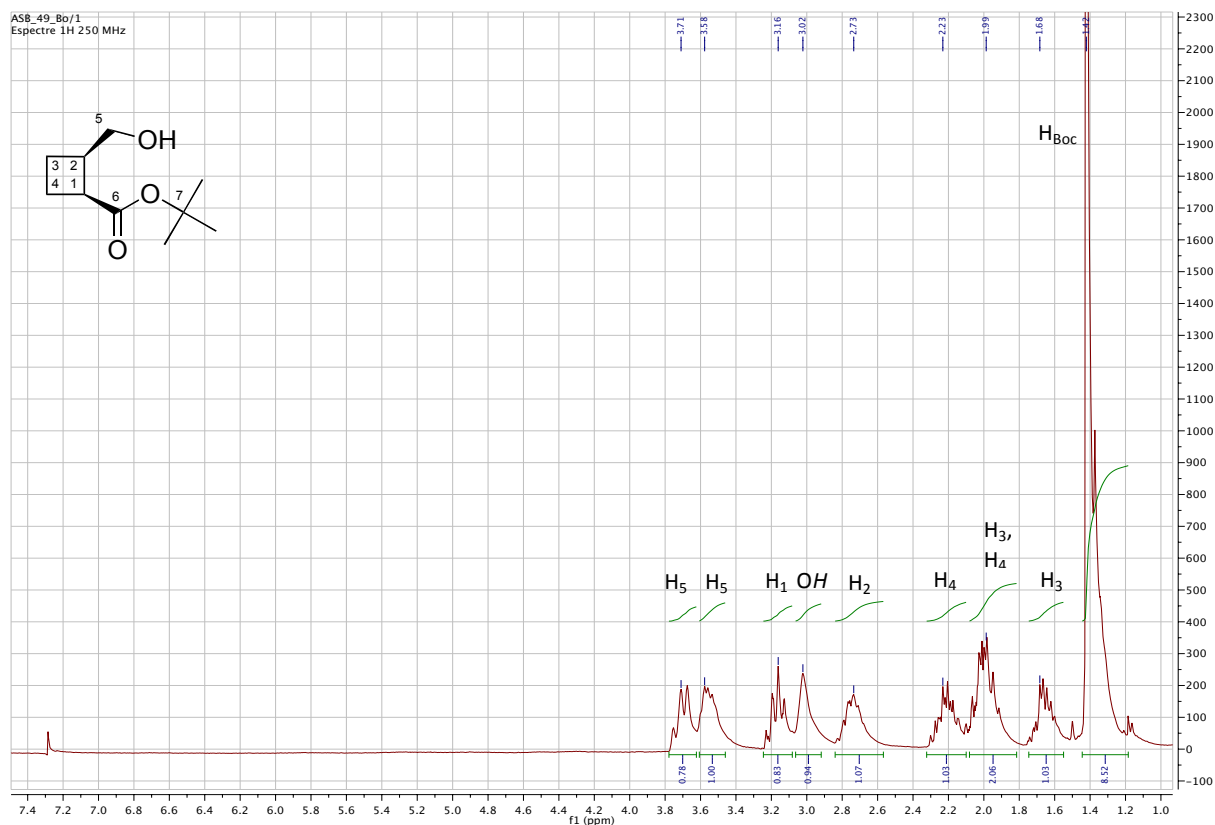


Figura 26: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **24** en  $\text{CDCl}_3$ .

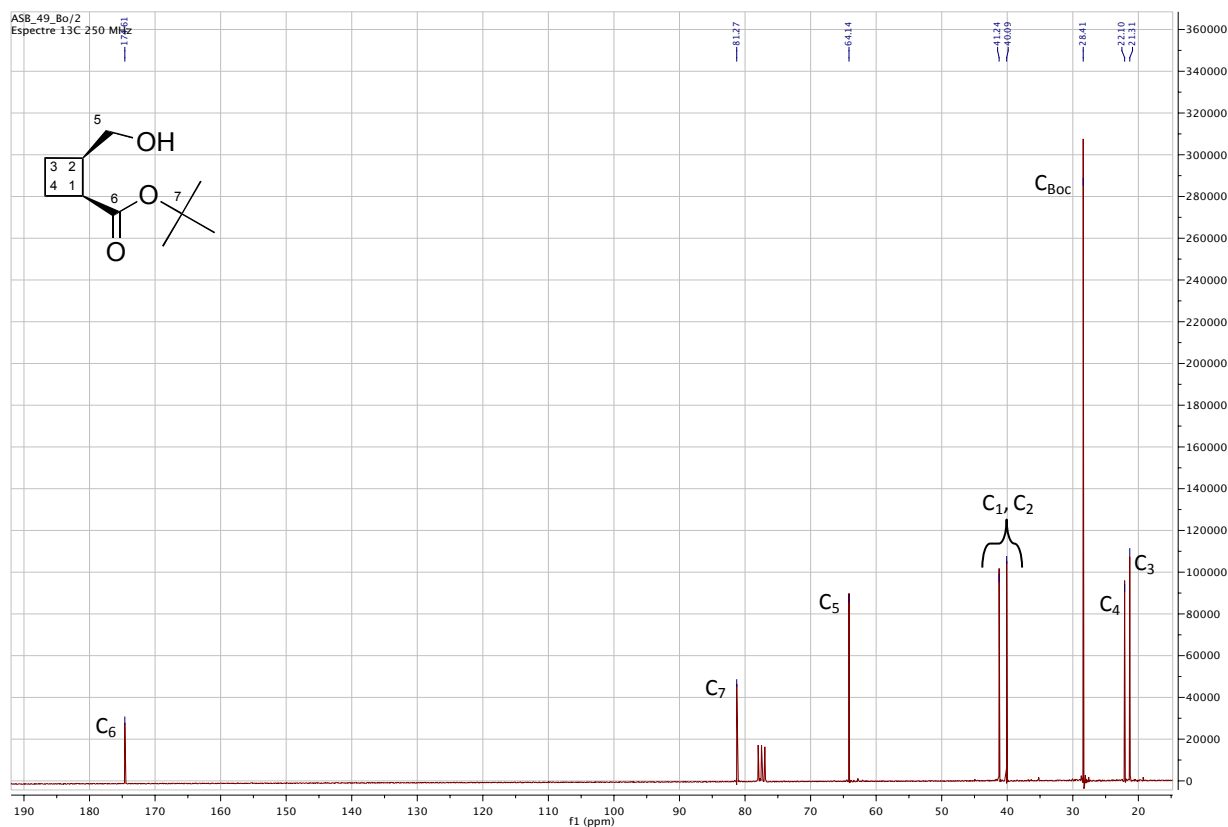


Figura 27: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **24** en  $\text{CDCl}_3$ .

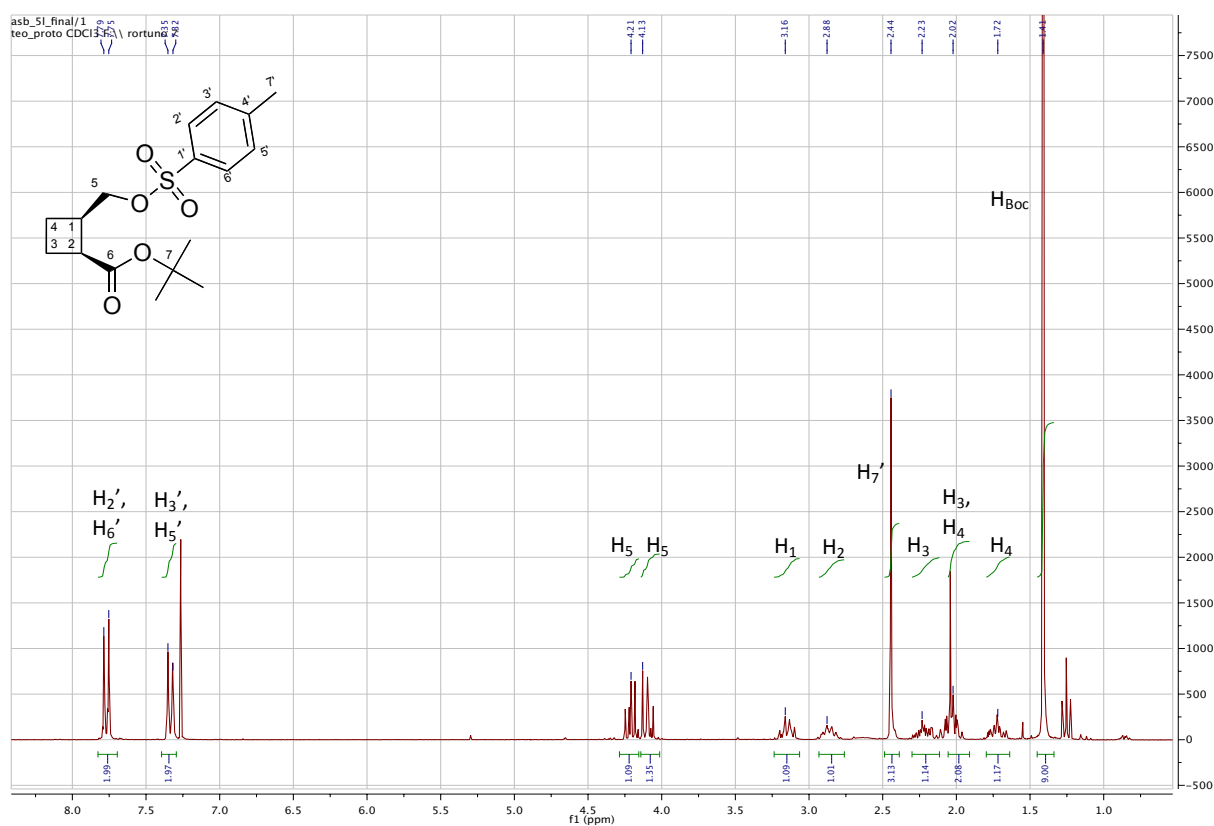


Figura 28: Espectre de RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz de **25** en CDCl<sub>3</sub>.

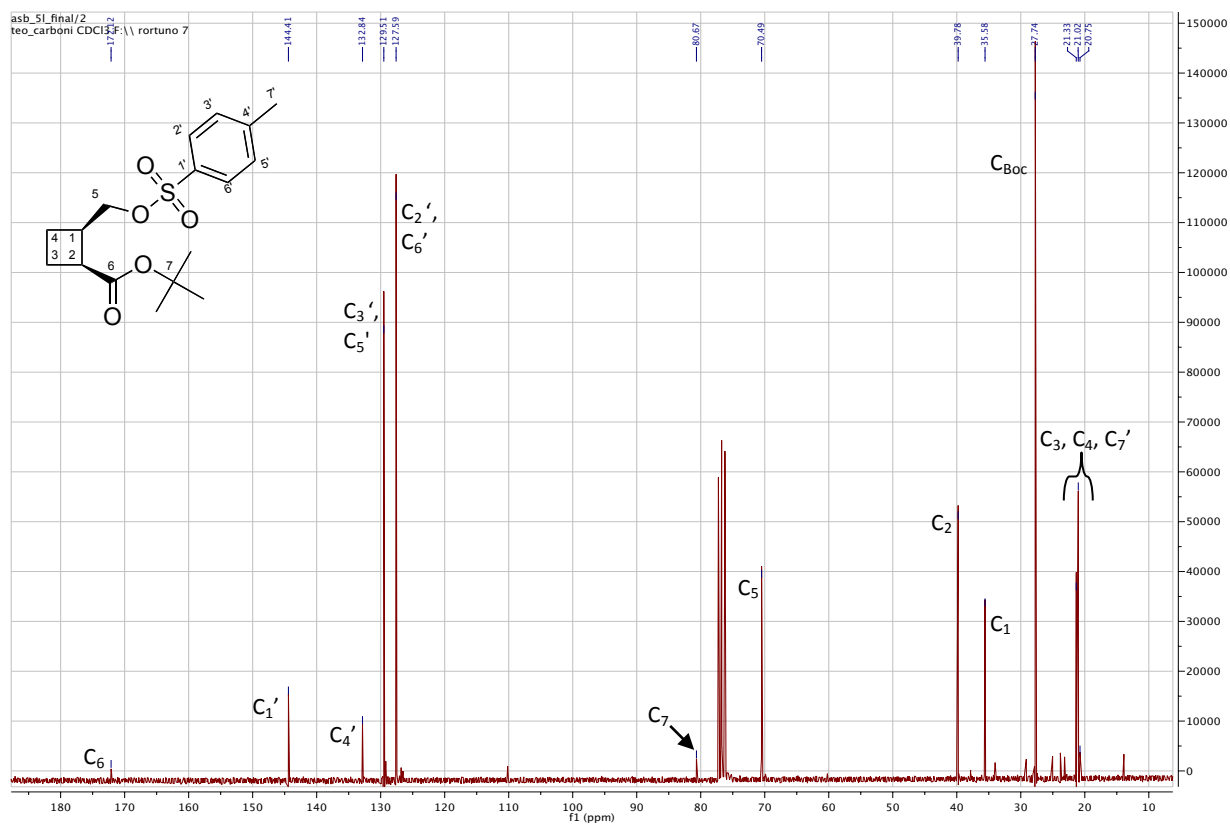


Figura 29: Espectre de RMN <sup>13</sup>C a 90 MHz de **25** en CDCl<sub>3</sub>.

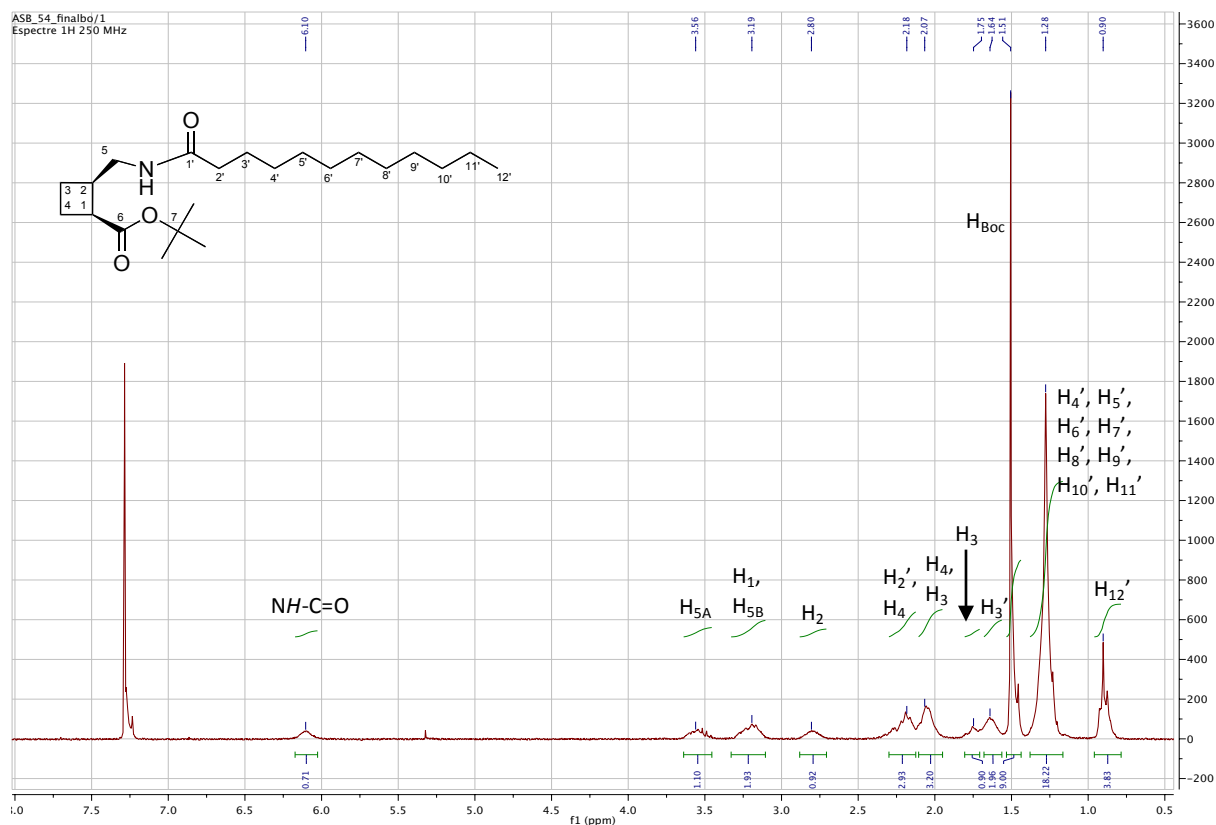


Figura 30: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **28** en  $\text{CDCl}_3$ .

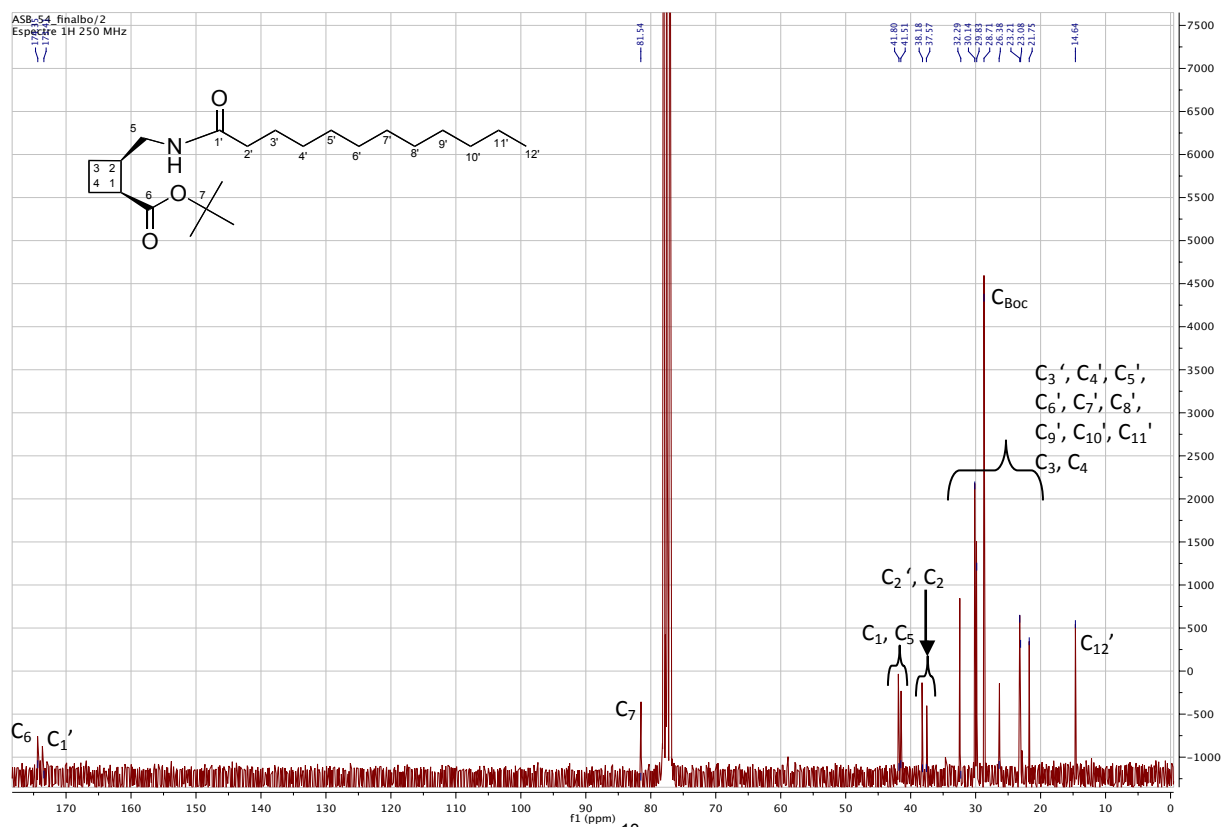


Figura 31: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **28** en  $\text{CDCl}_3$ .

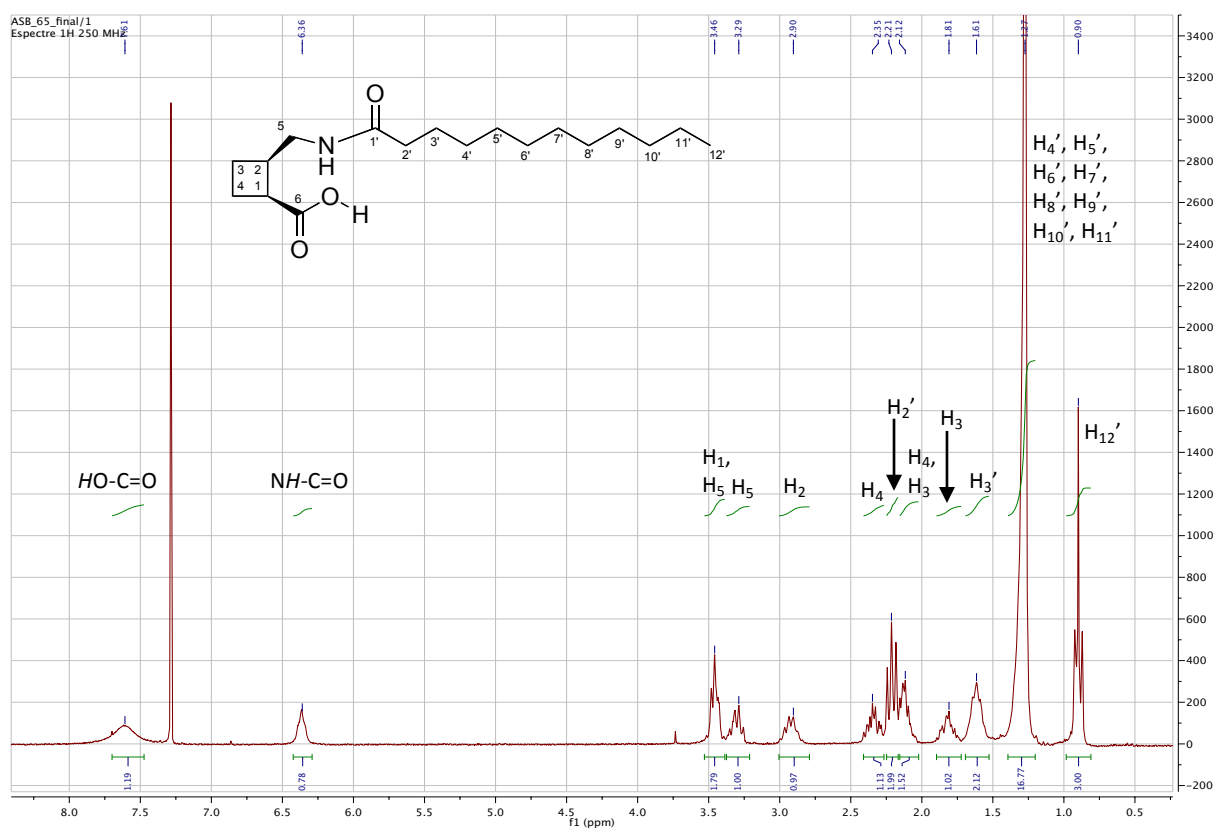


Figura 32: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **29** en  $\text{CDCl}_3$ .



Figura 33: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **29** en  $\text{CDCl}_3$ .



## 7.- Referències



### 7. Referències

- <sup>1</sup> D. Myers, *Adv. Mater.* **1991**, 3, 515
- <sup>2</sup> J.L. Salager, *Handbook of Detergents - part A: Properties*, Ed. G. Broze **1999**, 82, 253.
- <sup>3</sup> L.L. Scharmm, *Surfactants: Fundamentals and Applications in the Petroleum*, Ed. Cambridge University Press **2000**.
- <sup>4</sup> A. S. Frumento, *Biofísica*, Ed. Mosby-Doyma Libros **1995**.
- <sup>5</sup> P. Atkins, J. de Paula, *Elements of Physical Chemistry*, Ed. Oxford University 5th. edition **2009**.
- <sup>6</sup> W. F. Ramirez, I. S. Rondón, P. R. Eslava, *Orinoquia* **2005**, 9, 45.
- <sup>7</sup> M. J. Rosen, *Surfactants and Interfacial Phenomena*, Ed. Wiley **2004**
- <sup>8</sup> D. Jiménez, S. A. Medina, J. N. Gracida, *Rev. Int. Contam. Ambient.* **2010**, 26, 65.
- <sup>9</sup> T. F. Tadros, *Applied Surfactants: Principles and Applications*, Ed. Wiley **2005**.
- <sup>10</sup> a) Y. Moroi, *Micelles, Theoretical and Applied Aspects*, Ed. Springer **1992**. b) M. C. Murguía, L. M. Machuca, M. C. Lurá, M. I. Cabrera, R. J. Grau, *J. Surfactants Deterg.* **2008**, 11, 223.
- <sup>11</sup> M. Deleu, M. Paquot, *C. R.Chim.* **2004**, 7, 621.
- <sup>12</sup> C. Gomez. *Grasas y Aceites* **2009**, 60, 413.
- <sup>13</sup> P. Foley, A. Kermanshah, E.S. Beach, J.B. Zimmerman, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1499.
- <sup>14</sup> M. R. Infante, A. Pinazo, J. Seguer, *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.* **1997**, 49, 123.
- <sup>15</sup> M. R. Infante, L. Perèz, A. Pinazo, *C. R. Chim.* **2004**, 7, 583.
- <sup>16</sup> A. Colomer, A. Pinazo, M. A. Manresa, M. P.Vinardell, M. Mitjants, M.R. Infante, L. Pérez, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 989.
- <sup>17</sup> S. Morante, I. Sierra, I. Morales. *Desarrollo de métodos analíticos para la separación quiral y su aplicación al estudio de procesos de síntesis asimétrica*, Ed. Dykinson **2007**.
- <sup>18</sup> a) S. Izquierdo, F. Rua, A. Sbai, T. Parella, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963. b) E. Torres, E. Gorrea, E. Da Silva, P. Nolis, V. Branchadell, R. M. Ortuño. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2301. c) S. Izquierdo, M. J. Kogan, T. Parella, A. G. Moglioni, V. Branchadell, E. Giralt, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5093.
- <sup>19</sup> M. Sans, O. Illa, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2431.
- <sup>20</sup> a) "Síntesi de tiourees quirals i el seu ús com a organocatalitzadors", Màster en Experimentació Química, Albert Gargallo Garriga, Desembre **2010**, UAB. b) "Síntesi estereoselectiva de compostos ciclobutànics 1,3-funcionalitzats i la seva aplicació a l'organocatàlisi", Màster en Experimentació Química, Enric Mayans Tayadella, Juny **2012**, UAB.
- <sup>21</sup> a) S. Celis, E. Gorrea, P. Nolis, O. Illa, R.M. Ortuño *Org. Biomol Chem.* **2012**, 10, 861-868. b) E. Torres, E. Gorrea, K. K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Bousset, I. Díaz-Pérez, S.

- Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giralt, C. Jaime, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 564.
- <sup>22</sup> E. Gorrea, P. Nolis, A. Alvarez-Larena, E. Da Silva, V. Branchadell, R.M. Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 339.
- <sup>23</sup> a) F. Rúa, S. Boussert, I. Diez-Pérez, V. Branchadell, E. Giralt, R. M. Ortuño. *Organic Letters* **2007**, 9, 3643. b) E. Gorrea, P. Nolis, E. Torres, E. Da Silva, D. B. Amabilino, V. Branchadell, R. M. Ortuño *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4588.
- <sup>24</sup> E. Torres, J. Puigmartí-Luis, Á. Pérez del Pino, R. M. Ortuño, D. B. Amabilino, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1661.
- <sup>25</sup> D. Fernández, E. Torres, F. X. Avilés, R. M. Ortuño, J. Vendrell *Biorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3824.
- <sup>26</sup> a) A. G. Moglioni, E. García-Expósito, G. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3593. b) R. M. Ortuño, A. G. Moglioni, G. Moltrasio, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 237. c) P. D. Rouge, A. G. Moglioni, G. Y. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 14, 193.
- <sup>27</sup> a) A. G. Moglioni, E. García-Expósito, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, G. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4903. b) A. G. Moglioni, E. García-Expósito, G. P. Aguado, T. Parella, V. Branchadell, G. Moltrasio, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3934.
- <sup>28</sup> a) G. P. Aguado, A. Álvarez-Larena, O. Illa, A. G. Moglioni, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 25. b) G. P. Aguado, A. G. Moglioni, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 217. c) G. P. Aguado, A. G. Moglioni, B. N. Brousse, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2445.
- <sup>29</sup> A. G. Moglioni, E. Murray, J. A. Castillo, A. Alvarez-Larena, G. Y. Moltrasio, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402
- <sup>30</sup> "Stereoselective synthesis of cyclobutyl gamma-lactams, pyrrolidines and gamma-peptides", Tesi Doctoral, Jordi Aguilera Corrochano, Maig **2010**, UAB.
- <sup>31</sup> "Síntesis y estudio estructural de nuevos  $\gamma$ -péptidos ciclobutánicos", Máster en Experimentació Química, Juan Antonio Cobos, Desembre **2011**, UAB.
- <sup>32</sup> R. Gutiérrez-Abad, O. Illa, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3148.
- <sup>33</sup> "Diseño, síntesis y caracterización fisicoquímica de surfactantes derivados de  $\gamma$ -aminoácidos preparados a partir de (-)-verbenona", Máster en Experimentació Química, Jimena Ospina, Juny **2012**, UAB.
- <sup>34</sup> M. Martín-Vilà, C. Minguillón, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4291.
- <sup>35</sup> N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5920
- <sup>36</sup> John M. Knapp, James C. Fettingier, Mark J. Kurth, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4732.
- <sup>37</sup> "Cyclobutane-containing peptides and ureas: synthesis, folding, self-assembling and some biological properties", Tesi Doctoral, Esther Gorrea Morral, Novembre **2011**, UAB.